

SYNTHESE UND ZNS- PHARMAKOLOGISCHE PRÜFUNG VON AZA-, AZABI- UND AZATRICY- CLISCHEN DOPAMINANALOGA

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gerd Mattern
aus Berlin

Berlin 1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

SYNTHESE UND ZNS- PHARMAKOLOGISCHE PRÜFUNG VON AZA-, AZABI- UND AZATRICY- CLISCHEN DOPAMINANALOGA

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von
Gerd Mattern
aus Berlin

Berlin 1976



FÖR PIRJO

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung von Herrn Prof. Dr. K. Rehse durchgeführt. Für seine Unterstützung und fördernden Hinweise danke ich ihm sehr herzlich.

Die pharmakologischen Untersuchungen wurden im Department für Neuropsychopharmakologie der Schering AG unter Leitung von Dr. Kehr durchgeführt, dem ich an dieser Stelle für seine stete Hilfsbereitschaft herzlich danke. Dr. G. Paschelke danke ich für die Überlassung der Screen-Befunde und der ständigen Bereitschaft, die damit verbundenen Probleme zu diskutieren. Ebenfalls möchte ich Dr. R. Schmiechen, Abt. Arzneimittelchemie, für die gute Zusammenarbeit herzlich danken.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1.1. Physiologische Bedeutung von Dopamin im Zentralnervensystem	1
1.2. Wirkungsweise von Dopaminanaloga im Zentralnervensystem	3
1.3. Problemstellung und Auswahl der Substanzen	7
2. CHEMISCH-THEORETISCHER TEIL	9
2.1. Synthese von gesättigten aliphatischen azacyclischen und azabicyclischen Dopaminanaloga	9
2.1.1. Synthese der Säureamide 12 - 16	9
2.1.2. Reduktion der Säureamide 12 - 16	15
2.1.3. Ätherspaltung von 17 - 21 und anschließende Acylierung	22
2.2. Synthese von azabicyclischen und azatricyclischen Dopaminanaloga mit olefinischer Doppelbindung	26
2.2.1. Synthese der Dicarbonsäureimide 27 - 29	26
2.2.2. Reduktion der Dicarbonsäureimide 27 - 29	40
2.2.3. Ätherspaltung von 32 - 34 und anschließende Acylierung	50
2.3. Synthese von azacyclischen Dopaminanaloga mit Phenylringkondensation oder -substitution	52
2.3.1. Synthese der Säureamide 38 und 39	52
2.3.2. Synthese der Dicarbonsäureimide 40, 41, 43 und 44	57
2.3.3. Reduktion der Amide und Imide 38 - 44	64
2.3.4. Ätherspaltung von 45 - 50 und anschließende Acylierung	70

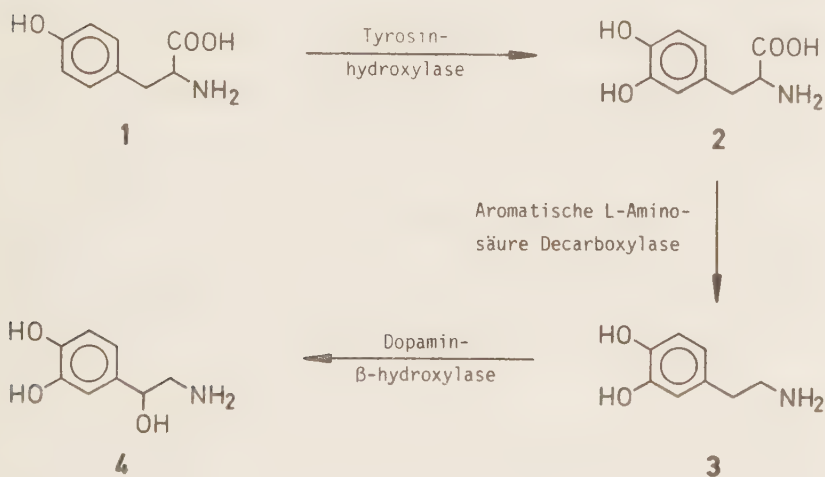
2.4. Synthese von azabicyclischen und azatricyclischen Dopaminanaloga mit Phenylringsubstitution	72
2.4.1. Epoxidierung von 28	75
2.4.2. Umsetzung von 28 durch FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion	77
2.4.3. Synthese von 58 - 60 durch FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion mit ungesättigten Dicarbonsäuren	78
2.4.4. Synthese der Anhydride 61 - 63	79
2.4.5. Synthese der Dicarbonsäureimide 64 - 66	94
2.4.6. Reduktion der Dicarbonsäureimide 64 - 66	96
2.4.7. Ätherspaltung von 69 und anschließende Acylierung	101
3. PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	103
3.1. Maus-Screen auf Wirkung am Nervensystem	103
3.1.1. Material und Methode	103
3.2. Primärscreen	109
3.3. Ergebnisse des Maus-Screens und des Primärscreens	109
4. ZUSAMMENFASSUNG	121
5. CHEMISCH-EXPERIMENTELLER TEIL	123
5.1. Allgemeine Angaben	123
5.2. Darstellung der Säureamide 12 - 16, 38 und 39	124
5.3. Darstellung der Dicarbonsäureimide 27 - 29, 40, 41, 43, 44 und 64 - 66	128
5.4. Reduktion der Säureamide zu den Aminen 17 - 21, 45 und 49	135
5.5. Reduktion der Dicarbonsäureimide zu den Aminen 32 - 34, 46 - 48, 50 und 67 - 69	140
5.6. Ätherspaltung und anschließende Acylierung zur Darstellung der 3,4-Diacetoxyphe $\ddot{u}$ thylamin-Derivate 22 - 26, 35 - 37, 51 - 56 und 70	150

5.7. Epoxidierung von 28	159
5.8. Darstellung von 58 und 60 durch FRIEDEL-CRAFTS- Reaktion mit ungesättigten Dicarbonsäuren	161
5.9. Darstellung der Anhydride 62 und 63	163
6. LITERATURVERZEICHNIS	165

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.1. PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG VON DOPAMIN IM ZENTRALNERVENSYSTEM

Bei der Biosynthese der Catecholamine wird L-Tyrosin (1) in L-Dopa (2) und dann in Dopamin (3) umgewandelt. Dopamin selbst dient als Precursor für die Synthese von Noradrenalin (4).



Im Zentralnervensystem hat Dopamin (3) in den Basalganglien der extrapyramidalmotorischen Gehirnzentren Neurotransmitterfunktionen¹⁾. Im Corpus striatum, der sich aus Nucleus caudatus und Putamen zusammensetzt, findet man ca. 80% der im Zentralnervensystem vorkommenden Konzentration an Dopamin (3)^{2, 3, 4)}. Durch mangelnde Aktivität der Dopamin-β-hydroxylase bricht hier die Synthese zum Noradrenalin (4) ab.

ANDEN⁵⁾ u.a. fanden dopaminerge Neurone, die von der Substantia nigra zum Corpus striatum führen, die nigrostrialen Neurone. Viele Hinweise deuten auf Zusammenhänge zwischen Dopamin und motorischer Funktion hin.

Beim Morbus Parkinson⁶⁾ kommt es durch einen Mangel an Dopamin (3) im extrapyramidalmotorischen System durch Überaktivität von Acetylcholin zu unkontrollierten motorischen Aktivitäten der Extremitäten. Als Ursache des Dopamindefizites stellte sich die Insuffizienz der Tyrosinhydroxylase heraus⁷⁾. Die Biosynthese wird auf der Stufe von L-Tyrosin (1) zum L-Dopa (2) unterbrochen.

Dopamin in größerer Konzentration findet sich auch im limbischen System⁸⁾ und im Hypothalamus, wo es die Körpertemperatur und die Hormonsekretion⁹⁾ steuert. Hier spielt die Dopaminkonzentration auch eine Rolle bei der Schizophrenie¹⁰⁾.

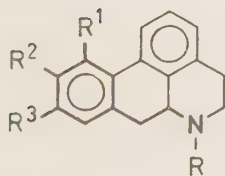
Neben diesen wichtigsten Funktionen im Zentralnervensystem stimuliert Dopamin (3) eine Reihe peripherer Dopaminrezeptoren^{11, 12)}. Ausführliche Zusammenfassungen wurden in den letzten Jahren über mögliche Dopaminrezeptoren^{13, 17)}, sowie biochemische und pharmakologische Forschungsergebnisse von Dopamin (3) veröffentlicht¹⁴⁻¹⁷⁾.

1.2. WIRKUNGSWEISE VON DOPAMINANALOGA IM ZENTRALNERVENSYSTEM

Dopamin (**3**) passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht. Der Mangel im Zentralnervensystem kann daher nicht durch Einnahme von dopaminhaltigen Arzneimitteln ausgeglichen werden. Durch Gabe von L-Dopa (**2**) in Kombination mit peripheren Decarboxylasehemmern läßt sich die Konzentration von Dopamin (**3**) im Zentralnervensystem erhöhen¹⁶⁾.

Eine Reihe von Verbindungen wurde synthetisiert und auf ZNS-Wirksamkeit untersucht, bei denen die Dopaminstruktur Bestandteil des Moleküls ist. Hierbei wurde besonders der Einbau der Seitenkette in ein cyclisches System berücksichtigt.

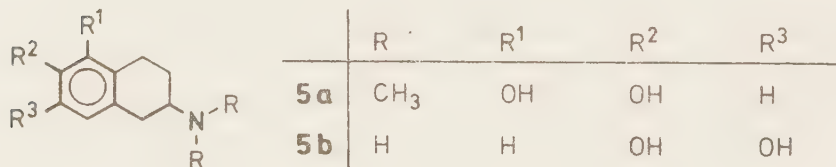
Das erste bekannte Dopaminanalogon war das Apomorphin (**4a**). Es zeigt bei Ratten und anderen Säugetieren das für Dopaminagonisten typische Zwangsnagen und Erbrechen^{18, 19)}. Der Dihydroxyphenylteil steht in Antiposition zum Stickstoff²⁰⁾. Beim Isoapomorphin (**4f**) liegt die gauche-Konformation vor, welche nicht wirksam ist²¹⁾.



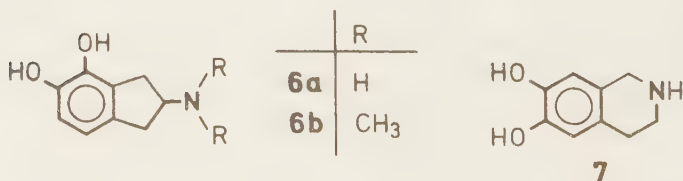
	R	R ¹	R ²	R ³
4a	CH ₃	OH	OH	H
4b	C ₂ H ₅	OH	OH	H
4c	C ₃ H ₇	OH	OH	H
4d	CH ₃	OAc	OAc	H
4e	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
4f	CH ₃	H	OH	OH

Das Diacetylapomorphin (**4d**)²²⁾ hat etwa gleichstarke dopaminerge Wirkung wie das Apomorphin (**4a**), wogegen die Wirkung bei N-Äthylapomorphin (**4b**) und N-Propyl-apomorphin (**4c**)²³⁾ noch verstärkt ist. Der Dimethyläther **4e** des Apomorphins zeigt keine dopaminerge Wirkung²⁴⁾.

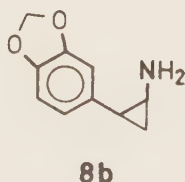
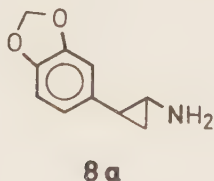
Die von Apomorphin (**4a**) und Isoapomorphin (**4f**) abgeleiteten Partialstrukturen, das 2-Dimethyl-5,6-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**5a**)^{25, 26)} und das 2-Amino-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**5b**)²⁷⁾, zeigen beide dopaminerge Wirkung.



Weitere Variationen der Konformation mit dopaminerger Aktivität sind die 2-Aminoindane **6a** und **6b**²⁵⁾ und das 6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**7**)²⁸⁾.



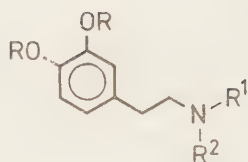
Bei den Verbindungen trans- und cis-2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-cyclopropylamin (**8a**) und (**8b**) zeigt nur das trans-Isomere dopaminerge Aktivität²⁹⁾.



Da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert, besteht insbesondere bei offenkettigen Dopaminanaloga die Notwendigkeit durch geeignete Reste die Lipophilie der Verbindung zu erhöhen. Durch Acylierung des Stickstoffs sowie Verätherung oder Veresterung der Hydroxylfunktionen ist dies zu erreichen³⁰⁾.

Das monomethylierte Derivat Epinephrin (**9a**) ist ebenso stark wirksam wie Dopamin (**3**)³¹⁾. Bei weiterer Methylierung (**9b**) tritt ein Wirkungsverlust ein²⁸⁾. Beide Verbindungen müssen aber intrastriatal appliziert werden²⁹⁾, da sie sonst nur peripher wirken. Erst bei den diacetylierten Verbindungen **9c** - **e**³²⁾ tritt auch bei peripherer Applikation eine zentrale Wirkung auf. Entgegen den Verbindungen **9a** - **b** ist aber hier das Dimethylderivat **9e** am stärksten wirksam, während das unsubstituierte Amin **9c** keine Wirkung hat. Das zeigt, daß sowohl N-Alkylierung als auch

O-Acetylierung für den Übergang in das Zentralnervensystem nötig sind.



	R	R ¹	R ²
9a	H	H	CH ₃
9b	H	CH ₃	CH ₃
9c	Ac	H	H
9d	Ac	H	CH ₃
9e	Ac	CH ₃	CH ₃
9f	CH ₃	H	H

Neuste Untersuchungen haben bewiesen, daß die Ester des Diacetyl-apomorphins (**4d**) und des Dopaminderivates **9e** im Gehirn von Ratten gespalten werden, um dann als freie Catecholamine Dopaminrezeptoren zu stimulieren³³⁾. Das Dimethoxyderivat **9f** zeigt dopamin-antagonistische Wirkungen³⁴⁾.

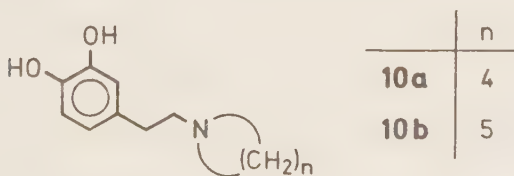
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Seitenkette von zwei C-Atomen sowie beide Dihydroxy- oder Diacetoxyphenylgruppen in der Regel für eine dopaminerge Wirkung nötig sind. Durch Einführung weiterer lipophiler Reste am Stickstoff kann der Übergang in das Zentralnervensystem verbessert werden.

1.3. PROBLEMSTELLUNG UND AUSWAHL DER SUBSTANZEN

In dieser Arbeit soll der Einfluß des Einbaues des Stickstoffs in azacyclische Systeme auf eine dopaminerge Wirkung im besonderen und auf eine ZNS-Wirksamkeit im allgemeinen untersucht werden. Die Diacetoxyverbindungen wurden als potentielle Dopaminagonisten und die Dimethoxyverbindungen als potentielle Dopaminantagonisten hergestellt.

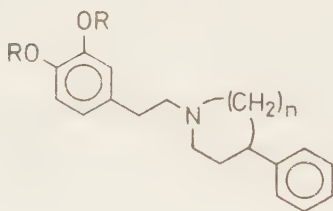
Zuerst wurden kleinere monocyclische Systeme, dann raumerfüllende bi- und tricyclische Systeme ohne und mit ungesättigter Doppelbindung synthetisiert.

Im Laufe der vorliegenden Untersuchung wurden unsere Überlegungen durch ein japanisches Patent gestützt, in welchem die Verbindungen **10a** und **10b** als Dopaminanaloga beschrieben wurden³⁵⁾.



Durch die Verbindungen **11a - b**, welche zentrale Wirkung zeigen³⁶⁾, sowie durch Untersuchungsergebnisse von REHSE und FREDRICH³⁷⁾ über Phenylpiperidin-Derivate war es ferner von

besonderem Interesse, den Einfluß der Aromatensubstitution im cyclischen Rest zu untersuchen. Diese Untersuchungen wurden dann auch auf Systeme mit kondensierten Aromaten ausgedehnt. Dadurch wurde der Abstand des Aromaten zum Stickstoffatom vielfältig variiert.



	n	R
11 a	2	CH ₃
11 b	1	CH ₃

Substituierte Piperidinderivate wurden nicht berücksichtigt, da diese in einer anderen Arbeit untersucht werden³⁸⁾.

Auf die pharmakologische Untersuchung der Dihydroxyphenäthyl-Derivate wurde wegen der bei peripherer Applikation schlechten Resorption und Aufnahme in das Zentralnervensystem^{31, 32)} gegenüber den Diacetoxo-Derivaten sowie der leichteren Oxydationsanfälligkeit verzichtet.

2. CHEMISCH - THEORETISCHER TEIL

2.1. SYNTHESE VON GESÄTTIGTEN ALIPHATISCHEN AZACYCLISCHEN UND AZABICYCLISCHEN DOPAMINANALOGA

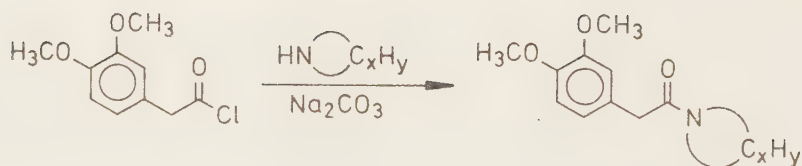
Der Stickstoff des Dopaminmoleküls sollte in verschiedene gesättigte cyclische Systeme mit unterschiedlicher Raumerfüllung eingebaut werden.

Die Synthese erfolgte durch Acylierung von sekundären, cyclischen Aminen mit 3,4-Dimethoxyphenylessigsäurechlorid. Die Säureamide wurden danach zu den entsprechenden Aminen reduziert. Durch Spaltung der Methoxygruppen und anschließende Veresterung der Diphenole wurden als letzte Stufe die Diacetoxy-Derivate hergestellt.

2.1.1. Synthese der Säureamide 12 - 16

Die monocyclischen Amine Pyrrolidin, 2,5-Dimethylpyrrolidin, Hexamethylenimin, Heptamethylenimin sowie das bicyclische Amin 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan wurden für die Umsetzung mit 3,4-Dimethoxyphenylessigsäurechlorid ausgewählt.

Durch Umsetzung nach folgendem Reaktionsschema ließen sich in siedendem Benzol unter Zusatz von Natriumcarbonat die in *Tabelle 1* aufgeführten Säureamide **12 - 16** in guten Ausbeuten darstellen.



Nr.	 R	Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR, Amidbande in cm^{-1} (CHCl_3)	Kp / $^{\circ}\text{C}$ (Torr)
12		$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 249	1615	150-160 (0.02)
13		$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ 277	1615	160-170 (0.02)
14		$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ 277	1610	165-170 (0.02)
15		$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ 291	1620	170-180 (0.02)
16		$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ 303	1610	170-180 (0.01)

Tabelle 1

Als Strukturbeweis dienten vornehmlich IR-, ^1H -NMR- und Massen-Spektren.

Die Infrarotspektren der Verbindungen **12-16** zeigen deutlich Amdibanden im Bereich von $1610 - 1620 \text{ cm}^{-1}$ (*Tabelle 1*). Die ^1H -NMR-Daten der Säureamide **12 - 16** sind in *Tabelle 2* zusammengestellt. Sie zeigen für den 3,4-Dimethoxyphenylacetylanteil der Moleküle übereinstimmende Signale. Die drei aromatischen Protonen werden als Multiplett bei $6.75 - 6.90 \text{ ppm}$ registriert. Die sechs Protonen der zwei Methoxygruppen erscheinen als Singulett bei 3.85 ppm , während die der Carbonylgruppe benachbarten zwei Methylenprotonen ein scharfes Singulett bei 3.6 oder 3.7 ppm ergeben.

Die Protonen der heterocyclischen Ringe werden in der Regel in nicht aufzulösende Multipletts aufgespalten. Dabei überlagern die Protonen der dem Stickstoff benachbarten Methin- bzw. Methylengruppen im Bereich von $3.25 - 4.30 \text{ ppm}$ die oben genannten Signale. Die restlichen Protonen der Cyclen spalten als Multipletts im Bereich von $1.30 - 2.25 \text{ ppm}$ auf. Diese Multipletts haben bei den Verbindungen **14, 15** und **16** die Form eines "Quasi-Singuletts" mit den in *Tabelle 2* aufgeführten Schwerpunkten.

Die beiden Methylgruppen der Verbindung **13** spalten nicht, wie erwartet, zu nur einem Dublett auf. Durch gehinderte Rotation um die N-CO-Bindung unterscheidet sich das Dublett jeder Methylgruppe in der chemischen Verschiebung um 0.1 ppm (6 Hz). Da

Nr.	aromat. H	OCH ₃	CO-CH ₂	Protonen des Heterocyclus am			
12	6.75-6.9 m (3)	3.85 s (6)	3.6 s (2)	C-2 u. C-5 3.3 - 3.65 m (4)	C-3 u. C-4 1.7 - 2.05 m (4)		
13	6.75-6.9 m (3)	3.85 s (6)	3.6 s (2)	C-2 u. C-5 3.8 - 4.3 m (2)	C-3 u. C-4 1.5 - 2.25 m (4)	CH ₃ -C-2 u. CH ₃ -C-5 1.25 d (3) 1.35 d (3)	J = 6 Hz
14	6.8-6.9 m (3)	3.9 s (6)	3.7 s (2)	C-2 u. C-7 3.4 - 3.7 m (4)	C-3 - C-6 1.55 m ("Q.s ") (8)		
15	6.75-6.9 m (3)	3.85 s (6)	3.65 s (2)	C-2 u. C-8 3.25-3.6 m (4)	C-3 - C-7 1.5 m (10) ("Q.s ")		
16	6.75-6.9 m (3)	3.85 s (6)	3.7 s (2)	C-2 u. C-4 3.45-3.9 m (4)	C-1 u. C-5 1.75-2.2 m (2)	C-6 - C-9 1.55 m ("Q.s ") (8)	

Tabelle 2: ¹H-NMR-Daten von 12 - 16 (δ/ppm) (CDCl₃)

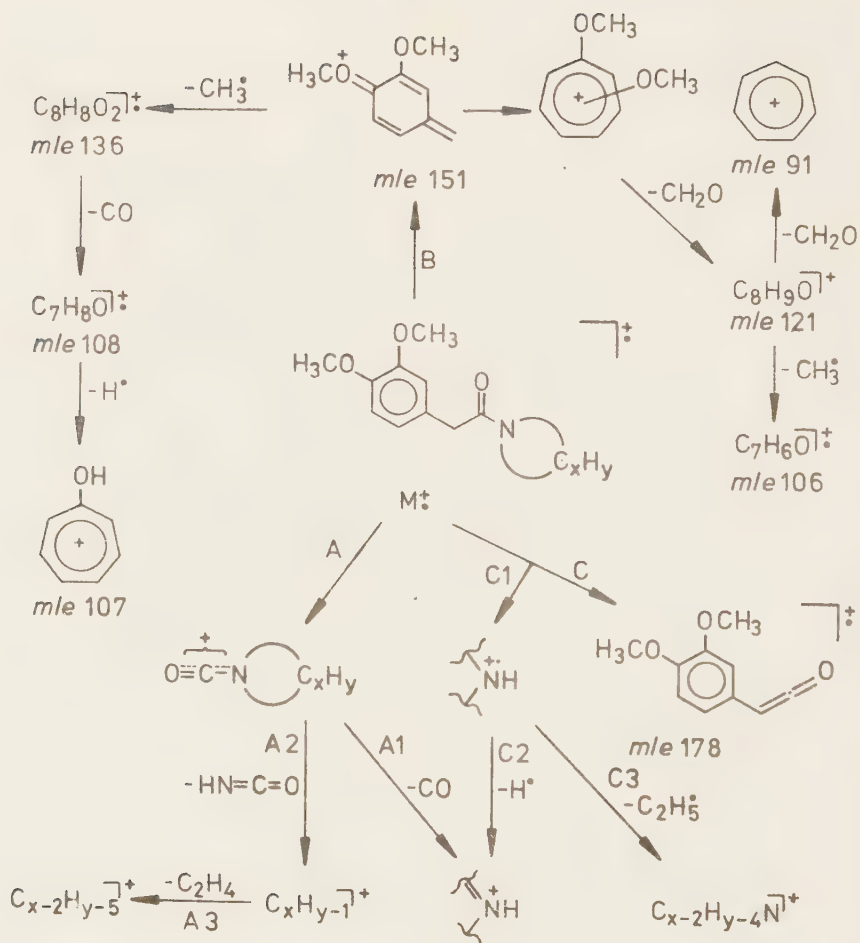
auch die Kopplungskonstante 6 Hz (aus dem Spektrum entnommen) beträgt, hat das Signal die Form eines Triplettts.

Die Massenspektren der Verbindungen **12 - 16** zeigen die aufgrund der Molekülstruktur zu erwartenden Ionen (*Schema 1*). Einheitlich entsteht bei Tropyliumspaltung (Abbauweg B) das Ion m/e 151, welches durch Abspaltung von Formaldehyd, Kohlenmonoxid, Methyl und Monowasserstoff in wechselnder Reihenfolge weiter abgebaut wird.

Aus dem durch Onium-Spaltung (Abbauweg A) gebildeten Fragment werden entweder Kohlenmonoxid (Abbauweg A1) oder ein Bruchstück der Masse 43 ($H-N=C=O$) abgespalten. Aus den so entstandenen Ionen wird dann Äthylen eliminiert (Abbauweg A3).

Durch Oniumspaltung und H-Wanderung (Abbauweg C1) läßt sich ein Aminbruchstück formulieren, welches entweder nach Ringöffnung Äthyl abspaltet (Abbauweg C3) oder durch Monowasserstoffabspaltung (Abbauweg C2) zu den gleichen Ionen führen kann wie Abbauweg A1. Im vorliegenden Fall entstehen die Fragmente über den Abbauweg A1, was durch die entsprechenden metastabilen Peaks gesichert werden konnte. Das beim Abbau C1 abgespaltene Ketenanaloge wird bei m/e 178 registriert (Abbauweg C).

Die durch Oniumspaltung (Abbauweg A) entstandenen Ionen sowie das Tropyliumfragment m/e 151 und die Molpeaks werden mit größter relativer Intensität registriert. Sie bilden, wie aus *Tabelle 5* zu entnehmen ist, den Basispeak. Alle anderen Fragmente



Nr.	Weg	A	A2	A3	A1	C1	C3
12	<i>m/e</i>	98	55	-	70	-	42
13	<i>m/e</i>	126	83	55	98	-	70
14	<i>m/e</i>	126	83	55	98	-	70
15	<i>m/e</i>	140	97	69	112	-	84
16	<i>m/e</i>	152	109	81	-	125	-

Schema 1: Massenspektrometrischer Abbau der Säureamide 12 - 16

treten in der Regel mit weit geringerer relativer Intensität auf.

Nr.	Molpeak m/e (rel.Int./%)	Abbauweg A m/e (rel.Int./%)	Abbauweg B m/e (rel.Int./%)
12	249 (100)	98 (13)	151 (98)
13	277 (25)	126 (30)	151 (100)
14	277 (41)	126 (100)	151 (78)
15	291 (35)	140 (100)	151 (70)
16	303 (44)	152 (94)	151 (100)

Tabelle 3: Wichtigste charakteristische Massenpeaks und ihre rel.Intensitäten der Amide **12** - **16**

2.1.2. Reduktion der Säureamide **12** - **16**

Aus den Säureamiden **12** - **16** wurden durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid die in *Tabelle 4* angegebenen Amine **17** - **21** dargestellt. Lithiumaluminiumhydrid mußte in großem Überschuß eingesetzt werden. Da die eingesetzten Amide gut ätherlöslich waren, konnten sie bei einer Reaktionszeit von 3 bis 4 h in siedendem, trockenem Äther umgesetzt werden.



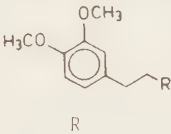
Nr.		Summenformel Mol.-Masse (ms)	Fp. / °C
17		$C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ 235 (Base)	169 (HCl-Salz)
18		$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ 263 (Base)	193 (HCl-Salz)
19		$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ 263 (Base)	219 (HCl-Salz)
20		$C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ 277 (Base)	189 (HCl-Salz)
21		$C_{18}H_{27}NO_2$ 289	82

Tabelle 4

Der Strukturbeweis für die gebildeten Amine erfolgte neben den Elementaranalysen wieder auf spektroskopischem Wege. Das Fehlen der Amidbande im Infrarotspektrum bewies neben dünnschichtchro-

matographischen Untersuchungen die vollständige Umsetzung der Amide. Die Struktur der Amine **17** - **21** wird ferner durch ^1H -NMR- und Massen-Spektren gestützt. Die ^1H -NMR-Daten sind in *Tabelle 5* zusammengefaßt.

Die Verbindungen **18** und **19** haben die gleiche Summenformel und unterscheiden sich daher in der Elementaranalyse nicht und im IR-Spektrum nur unwesentlich. Am Beispiel der ^1H -NMR-Spektren dieser beiden Verbindungen (*Abbildung 1* und *2*) sei die Zuordnung der Resonanzsignale erläutert.

Die drei Protonen jeder Methoxygruppe erscheinen als Singulett bei 3.85 und 3.87 ppm. Das Signal der drei aromatischen Protonen bei 6.80 bzw. 6.75 ppm ist näherungsweise ein Singulett, welches bei der Verbindung **19** scharf erscheint. Die chemische Verschiebung der vier Protonen der Seitenkette zwischen Stickstoffatom und Aromat ist fast gleich. Bei beiden Verbindungen werden diese Protonen als Singulett bei 2.80 bzw. 2.75 ppm registriert (A_4 -System).

Mit Hilfe der Aufspaltung der Protonen des heterocyclischen Restes ist eine eindeutige Unterscheidung möglich. Die Protonen der dem Stickstoff benachbarten Kohlenstoffatome überlagern zum Teil das Singulett der Seitenkette. Bei der Verbindung **18** erscheinen die zwei Protonen am C-2 und C-5 ebenso als breites flaches Multiplett von 2.5 - 2.8 ppm wie auch die vier Protonen am C-3 und C-4 von 1.0 - 2.1 ppm. Die sechs Protonen der

Nr.	N-CH ₂ -CH ₂ -Ar	Protonen des Heterocyclus am		
17/22	2.8 (A _u) s (4)	C-2 u. C-5 2.5 - 2.8 m (4)	C-3 u. C-4 1.7 - 2.0 m (4)	
18/23	2.8 (A _u) s (br) (4)	C-2 u. C-5 2.5 - 3.0 m (2)	C-3 und C-4 1.0 - 2.1 m (4)	CH ₃ -C-2 u. CH ₃ -C-5 1.18 d (6) J = 6 Hz
19/24	2.75 (A _u) s (4)	C-2 u. C-7 2.6 - 2.9 m (4)	C-3 - C-6 1.65 m ("Q.s.") (8)	
20/25	2.75 (A _u) s (4)	C-2 u. C-8 2.5 - 2.8 m (4)	C-3 - C-7 1.6 m ("Q.s.") (10)	
21/26	2.5 - 2.9 m (8)	C-2 u. C-4	C-1 u. C-5 - C-9 1.4 - 2.1 m (10)	
17-21	aromat. H 6.75 - 6.8 s (m) (3)	OCH ₃ 3.85 s (3) 3.87 s (3)		

Tabelle 5: ¹H-NMR-Daten von 17 - 21 und 22 - 26 (δ/ppm) (CDCl₃)

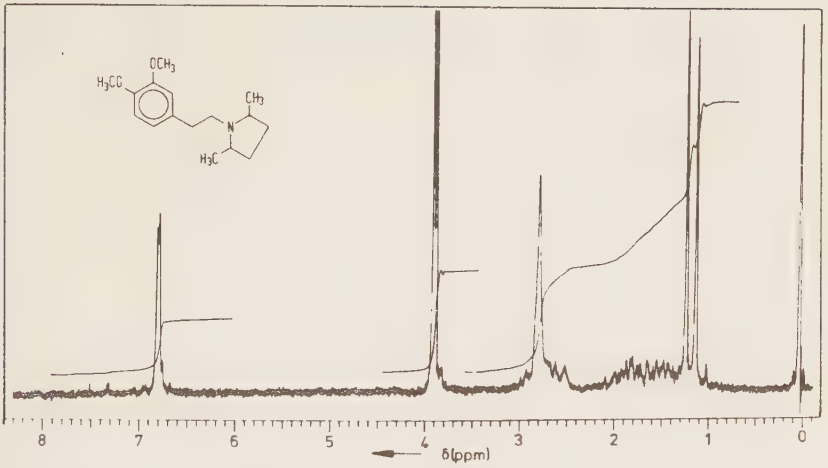


Abbildung 1: ¹H-NMR-Spektrum von **18** in CDCl₃ (60 MHz)

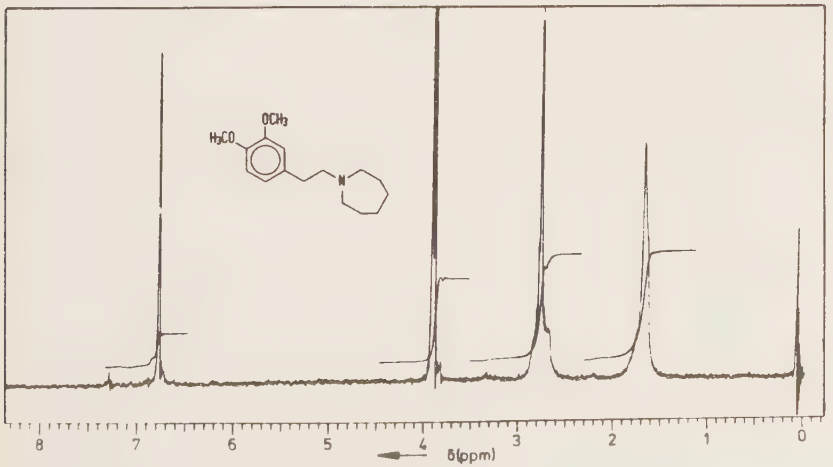


Abbildung 2: ¹H-NMR-Spektrum von **19** in CDCl₃ (60 MHz)

beiden Methylgruppen am C-2 und C-5 sind als Dublett bei 1.18 ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J = 6$ Hz klar aus dem Spektrum zu erkennen. Bei der Verbindung **19** erscheinen die vier Protonen am C-2 und C-7 als Multipllett bei 2.6 - 2.9 ppm. Die acht Protonen am C-3 - C-6 ergeben ein bei 1.65 ppm zentriertes Multipllett, welches man als "Quasi-Singulett" charakterisieren kann.

Der massenspektrometrische Abbau der Amine **17** - **21** ist in *Schema 2* skizziert.

Wie bei den Amiden entsteht durch Tropyliumspaltung (Abbauweg B) das Ion m/e 151 sowie dessen Folgeprodukte. Als weitere Bruchstücke mit Aromatenanteil entstehen hier zusätzlich durch N-C-Spaltung (Abbauweg C) das Ion m/e 165 und das Folgeprodukt, welches durch Abspaltung von Formaldehyd zu formulieren ist. Der Basispeak aller Verbindungen entsteht durch Oniumspaltung (Abbauweg A). Dieser Abbau ist durch die entsprechenden metastabilen Peaks gesichert (*Tabelle 6*). Alle neben dem Basispeak auftretenden Fragmente haben eine rel. Intensität unter 15 %. Als weitere Ionen werden je nach Ringgröße die für die Amine charakteristischen Fragmente registriert (Abbauweg Al). Alle Verbindungen zeigen neben dem mit sehr geringer Intensität auftretenden Molpeak einen durch Oniumspaltung gebildeten M-1-Peak (Abbauweg D) sowie die weiter formulierbaren M-2 und M-17 Fragmente. Zur Unterscheidung der Verbindung **18** und **19** ist die Eliminierung einer Methylgruppe durch Oniumspaltung (M-15, m/e 248) nur bei der Verbindung **18** zu erkennen.



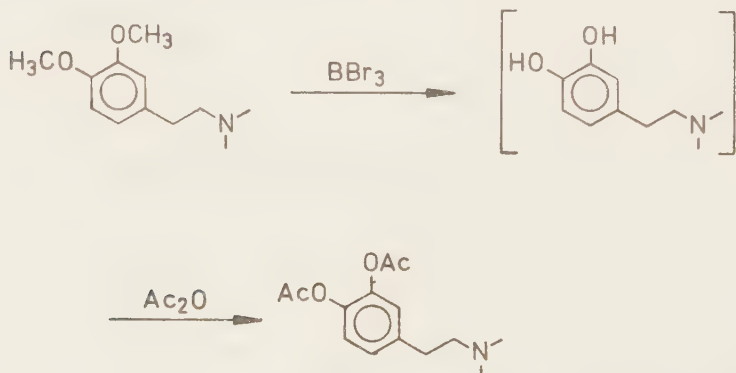
Nr.	m/e	m^* (ber.)
17	84	30.03
18	112	47.70
19	112	47.70
20	126	57.31
21	138	65.91

Tabelle 6: Abbauweg A

Schema 2: Massenspektrometrischer Abbau der Verbindungen 17 - 21

2.1.3. Ätherspaltung von **17** - **21** und anschließende Acylierung

Die Äthergruppen der Verbindungen **17** - **21** wurden mit Bortribromid unter Eiskühlung in Methylenchlorid zu den entsprechenden Phenolen gespalten, welche anschließend mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur verestert wurden (Tabelle 7).



Die IR-Spektren zeigen eine deutliche Estercarbonylbande bei 1760 cm^{-1} . Neben dünnschicht- und gaschromatographischen Untersuchungen wurde die vollständige Veresterung durch ^1H -NMR-Spektren (Tabelle 8 und Tabelle 5) bewiesen: Die Signale der Methoxygruppen waren verschwunden, dafür werden bei 2.3 ppm die sechs Protonen der Acetylgruppen als Singulett registriert. Die drei aromatischen Protonen sind bei den Verbindungen **22** - **26** etwas zu tieferem Feld verschoben und erscheinen als Multi-plett bei $7.0 - 7.15\text{ ppm}$. Alle anderen Signale entsprechen denen der Ausgangsverbindungen **17** - **21** (Tabelle 5 und 8).

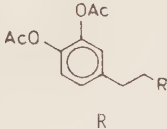
Nr.		Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR-Estercarbo- nylbande in cm ⁻¹ (CHCl ₃)	Fp. / °C
22		C ₁₆ H ₂₁ NO ₄ 291	1760	32 - 34
23		C ₁₈ H ₂₅ NO ₄ 319	1760	33 - 34
24		C ₁₈ H ₂₅ NO ₄ 319	1760	36 - 37
25		C ₁₉ H ₂₇ NO ₄ 333	1760	47 - 50
26		C ₂₀ H ₂₇ NO ₄ 345	1760	72

Tabelle 7

Nr.	aromat. H	-OOC-CH ₃
22-26	7.0 - 7.15 m (3)	2.3 s (6)

Tabelle 8: ¹H-NMR-Daten von **22 - 26** (δ/ppm) (CDCl₃)

Die Massenspektren der Verbindungen **22 - 26** (Schema 3) zeigen die charakteristischen Ionen, die durch Tropyliumspaltung *m/e* 123 (Abbauweg B) oder N-C-Spaltung *m/e* 137 (Abbauweg C) unter gleichzeitiger Keteneeliminierung entstanden sind. Das für Acetylgruppen typische Abbauprodukt *m/e* 43 (Abbauweg E) sowie Abspaltungen von Keten (Abbauweg D) sind immer zu beobachten. Wie schon bei den Verbindungen **17 - 21** ist auch hier der Basispeak der Spektren durch Oniumspaltung (Abbauweg A) entstanden. Obwohl die Massenzahl des Fragmentes die gleiche ist wie bei der jeweiligen Ausgangsverbindung (**17 - 21**) der Umsetzung, läßt sich die Bildung durch die metastabilen Peaks (Tabelle 9) unterscheiden. Der weitere Abbau der Oniumprodukte gleicht denen der Verbindungen **17 - 21**.

Aufgrund aller spektroskopischen Ergebnisse können die Strukturen als gesichert angenommen werden.

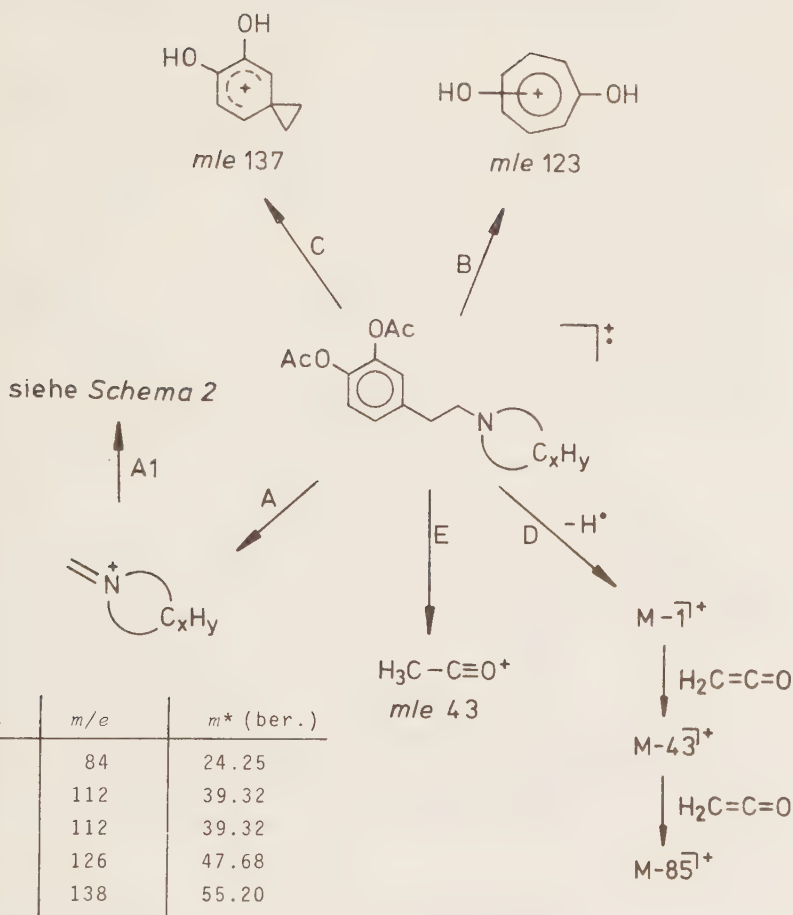


Tabelle 9: Abbaupfad A

Schema 3: Massenspektrometrischer Abbau der Verbindungen 22 - 26

2.2. SYNTHESE VON AZABICYCLISCHEN UND AZATRICYCLISCHEN DOPAMINANALOGA MIT OLEFINISCHER DOPPELBINDUNG

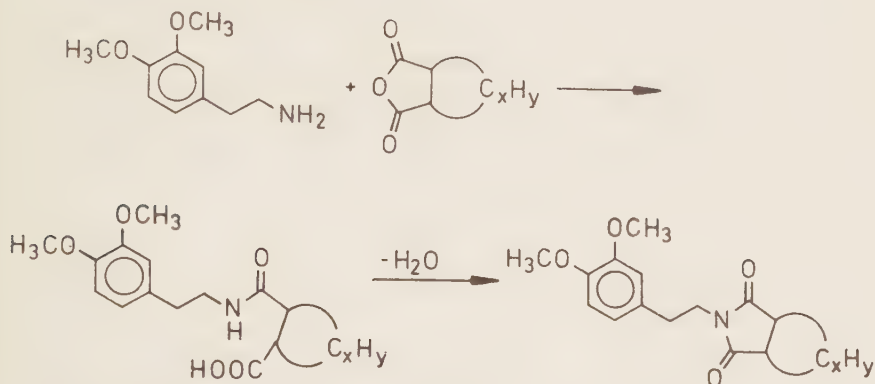
Der Einbau des Stickstoffs des Dopaminmoleküls in Hexahydro-isoindol-Derivate führt zu stärker sterisch fixierten Verbindungen, wobei auch die Doppelbindung die freie Beweglichkeit der Ringsysteme vermindert.

Zur Darstellung wurden Dicarbonsäureanhydride mit Homoveratrylamin umgesetzt. Durch Reduktion der Imide sowie Ätherspaltung und anschließende Veresterung wie unter 2.1. wurden die gewünschten Verbindungen hergestellt.

2.2.1. Synthese der Dicarbonsäureimide 27 - 29

Für die Umsetzung wurden die Dicarbonsäureanhydride 4-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäureanhydrid, Bicyclo[2.2.1.]hept-5-en-*cis*-endo-2,3-dicarbonsäureanhydrid sowie das entsprechende *cis*-*exo*-Derivat ausgewählt. Bicyclo[2.2.1.]hept-5-en-*cis*-*exo*-2,3-dicarbonsäureanhydrid wurde durch Isomerisierung aus dem *cis*-*endo*-Derivat nach CRAIG³⁹⁾ hergestellt.

Die Darstellung der Imide gelingt nach folgendem Reaktionsschema:



Zwei unterschiedliche Vorschriften sind dafür beschrieben:

1. Beim Erhitzen äquimolarer Mengen Anhydrid und Amin in Essigsäureäthylester entsteht das Monamid, welches nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck (12 Torr) bei $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Imid cyclisiert wird⁴⁰⁾.

2. Die Reaktionskomponenten werden in siedendem Xylol am Wasserabscheider erhitzt. Bei einer Abscheidung der äquivalenten Wassermenge ist die Cyclisierung abgeschlossen⁴¹⁾.

Die erste Methode muß angewendet werden, wenn die Reaktionstemperatur in siedendem Xylol ($140\text{ }^{\circ}\text{C}$) zur Cyclisierung nicht ausreicht.

Die hier eingesetzten Dicarbonsäureanhydride sind durch DIELS-

ALDER-Addition von Maleinsäureanhydrid mit Butadien bzw. Cyclopentadien dargestellt worden. Da diese Substanzen zum Teil thermolabil sind⁴²⁾, wurde die 2. Methode bei nur 140 °C vorgezogen. So gelang die Darstellung der in *Tabelle 10* aufgeführten Verbindungen in nahezu quantitativer Ausbeute.

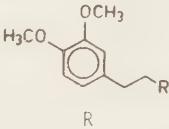
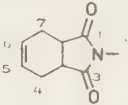
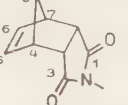
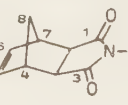
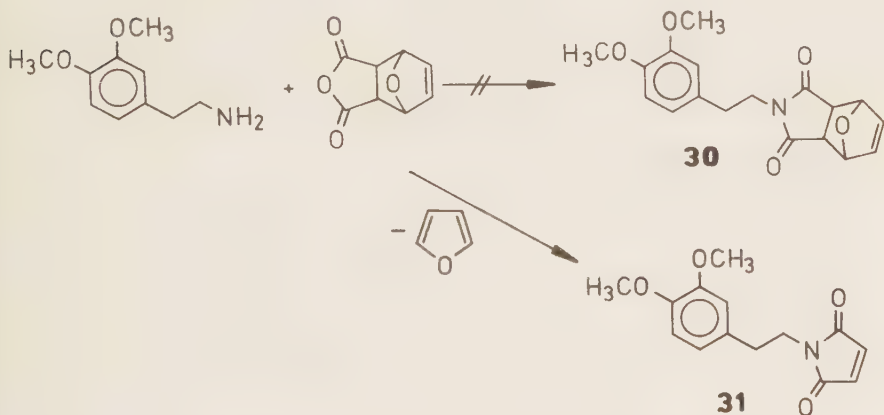
Nr.		Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR-Imidbanden in cm ⁻¹ (CHCl ₃)	Fp. / °C
27		C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ 315	1690 1765	107 Lit. ^{1,3)} : 107-109
28		C ₁₉ H ₂₁ NO ₄ 327	1685 1755	110 Lit. ⁴⁾ : 109-110
29		C ₁₉ H ₂₁ NO ₄ 327	1680 1750	91

Tabelle 10

Der Versuch 3,6-Endoxa-1,2,3,6-tetrahydro-phthalsäureanhydrid mit Homoveratrylamin zu **30** umsetzen gelang nicht, da das Anhy-

drid unter 140 °C durch Retro-DIELS-ALDER-Reaktion in Maleinsäureanhydrid und Furan zerfällt⁴²⁾. So konnte nur die Substanz **31** isoliert werden.



Die Strukturen wurden durch IR-, ¹H-NMR- und Massen-Spektren gesichert. Abbildung 3 gibt stellvertretend für die Verbindungen **27** - **29** das IR-Spektrum von **29** wieder.

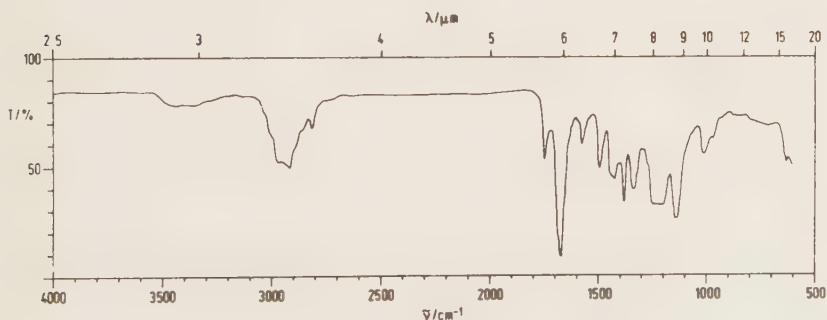


Abbildung 3: IR-Spektrum von **29** in CHCl₃

Die beiden mittelstarken Banden bei 1500 cm^{-1} und 1580 cm^{-1} sind den Gerüstvalenzschwingungen der aromatischen Doppelbindungen zuzuordnen⁴⁴⁾. Die starke Bande bei 1680 cm^{-1} und die mittelstarke Bande bei 1750 cm^{-1} sind Absorptionsfrequenzen der Valenzschwingungen der C=O-Bindungen der Imidstruktur, wie sie in diesem Bereich auch für die Fünfringimidstruktur des Bernsteinsäureimids gefunden wurden⁴⁵⁾.

Eine Absorption der C=C-Doppelbindung im Bereich von $1620 - 1680\text{ cm}^{-1}$ ist nicht zu erkennen, könnte aber durch die starke Imidbande bei 1680 cm^{-1} überlagert sein. Nach Reduktion der Carbonylgruppen (siehe 2.2.2., Seite 40) tritt aber keine Absorption in diesem Bereich auf. Dieser Befund bestätigt Ergebnisse, daß olefinische Doppelbindungen, welche stark symmetrisch substituiert sind, nur sehr schwach auftreten⁴⁶⁾. Zusätzlich fanden HENBEST und Mitarbeiter⁴⁷⁾, daß in Bicyclo-[2.2.1.]hept-5-en-Derivaten die Spannung des Ringsystems einen merklichen Einfluß auf die C=C-Absorptionsintensität zu haben scheint. Die Absorption wird derartig vermindert, daß sie nicht mehr beobachtet werden kann.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Imide **27** - **29** sind in *Tabelle 11* zusammengefaßt.

Anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **28** (*Abbildung 4*) und **29** (*Abbildung 5*) soll die unterschiedliche Aufspaltung der Signale der beiden Isomeren erläutert werden.

Nr.	N-CH ₂	CH ₂ -Ar	Protonen des Heterocyclus am			
			C-3 α ,7 α	C-4,7	C-5,6	C-8 s* a*
27	3.75 m (2)	2.8 m (2)	2.85-3.10 m (2)	2.0-2.5 m (4)	5.8 m (2)	—
28	3.6 m (2)	2.7 m (2)	3.2 m (2)	3.35 m (2)	6.0 dd (2)	1.70 d (1) 1.52 d (1) AB-Spektrum J _{AB} = 9 Hz
29	3.75 m (2)	2.85 m (2)	2.62 m (2)	3.2 m (2)	6.30 dd (2)	1.40 d (1) 1.0 d (1) AB-Spektrum J _{AB} = 10 Hz

* siehe Text

27-29	aromat., H	OCH ₃
	6.75 s (3)	3.88 s (3)

Tabelle 11: ¹H-NMR-Daten von **27** - **29** (5/ppm) (CDCl₃)

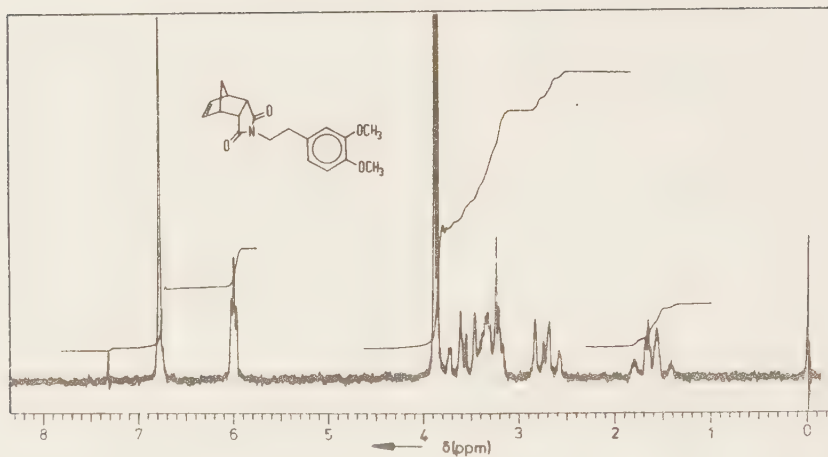


Abbildung 4: ¹H-NMR-Spektrum von **28** in CDCl₃ (60 MHz)

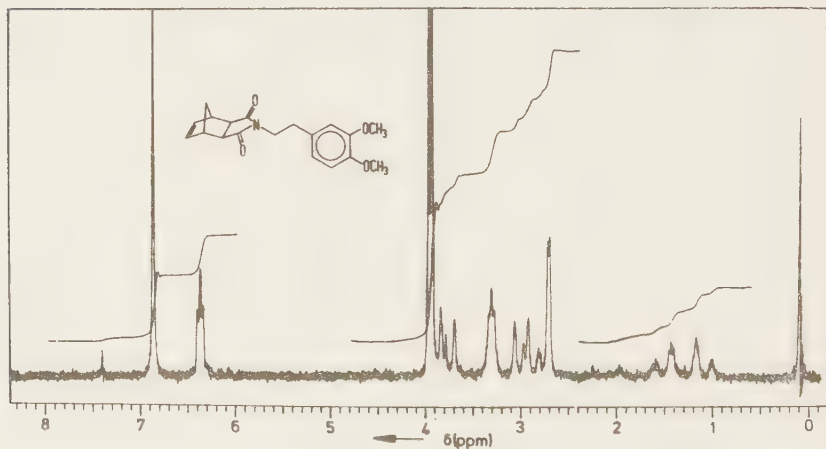


Abbildung 5: ¹H-NMR-Spektrum von **29** in CDCl₃ (60 MHz)

Im *cis-endo*-Derivat **28** erscheinen die drei aromatischen Protonen bei 6.75 ppm ebenso als scharfes Singulett wie die beiden Methoxygruppen bei 3.85 und 3.88 ppm. Die Äthylenbrücke spaltet als AA'BB'-Spektrum in zwei spiegelsymmetrische Signalgruppen auf, was für diesen Spektrentyp charakteristisch ist⁴⁸⁾. Jede der Gruppen besteht aus vier deutlichen Linien. Die dem Stickstoff benachbarte Methylengruppe liegt bei 3.6 ppm, die am Aromaten bei 2.7 ppm. Die noch verbleibenden Signale gehören zum Ringsystem. Ihre Zuordnung gelang gut durch Vergleich mit den Untersuchungen von KAMEZAWA und Mitarbeiter⁴⁹⁾, während man sich den Ergebnissen von SARKIS⁵⁰⁾ nur zum Teil anschließen kann.

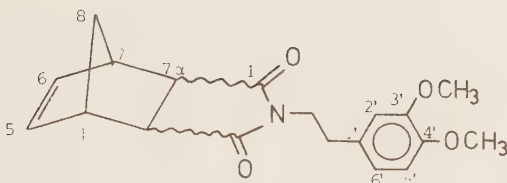
Das Doppeldublett bei 6.0 ppm hat die Form eines Triplett und ist den zwei olefinischen Protonen zuzuordnen. Die Methinprotonen am C-4 und C-7 sowie am C-3 α und C-7 α werden als Multipletts bei 3.15 bis 3.50 ppm registriert. Die Methylenprotonen am C-8 spalten als AB-Spektrum auf ($J/\Delta\nu = 0.84$). Die Kopplungskonstante J_{AB} beträgt 9 Hz. Das Signal bei 1.70 ppm entspricht aufgrund der etwas stärkeren Aufspaltung dem zur Doppelbindung syn-ständigen Proton⁴⁹⁾, während das anti-ständige Proton bei 1.52 ppm erscheint (berechnet nach Suhr⁵¹⁾).

Im *cis-exo*-Derivat **29** werden die aromatischen Protonen sowie die Methoxygruppen an gleicher Stelle wie in **28** registriert. Die olefinischen Protonen bei 6.3 ppm und die beiden Methylengruppen der Seitenkette bei 3.75 und 2.85 ppm zeigen die gleichen Aufspaltungsmuster wie in **28**, sind aber durch geringere

Abschirmung aufgrund der sterischen Anordnung bei etwas tieferem Feld zu finden. Im Gegensatz dazu erscheint das AB-Spektrum der Protonen am C-8 bei etwas höherem Feld ($H_s = 1.40$ ppm, $H_a = 1.0$ ppm, $J_{AB} = 10$ Hz, $J/\Delta\nu = 0.42$, berechnet nach SUHR⁵¹⁾).

Der deutlichste Unterschied liegt in den zwei Methinprotonen am C-3 α und C-7 α , welche als Dublett bei 2.62 ppm stark zu höherem Feld verschoben sind. Sie lassen sich damit von den zwei Methinprotonen am C-4 und C-7 bei 3.2 ppm abgrenzen. Die geringere Aufspaltung der beiden Signale gegenüber **28** liegt in der Kopplungskonstante $J_{3\alpha/4}$ bzw. $J_{7\alpha/7}$, welche im *exo*-Derivat gegen $J = 0$ geht, während sie im *endo*-Derivat bei $J = 2.2$ Hz liegt⁴⁹⁾. Die hohe Lage der *endo*-Protonen in Relation zu den *exo*-Protonen am C-3 α und C-7 α (0.58 ppm Differenz) wird zum Teil mit der Anisotropie der Doppelbindung erklärt^{52, 53)}. Zusätzlich müssen aber Einflüsse eine Rolle spielen, wie sie bei der relativen chemischen Verschiebung von axialen und äquatorialen Protonen im Sechring beobachtet werden⁵⁴⁾.

Um die Verunreinigung von **29** durch **28** auszuschließen, was aufgrund der Synthese möglich wäre, wurden ^{13}C -NMR-Spektren dieser Verbindung angefertigt. Sie bestätigen zusätzlich die Struktur. Die Daten sind in *Tabelle 12* aufgeführt.



Kohlenstoffatom \ Nr.	28	29	Aufspaltung im off-resonance-Spektrum
C=O	177.2	177.6	s
C*-3'/C*-4'	149.0 147.8	149.0 147.8	s s
C-1'	130.5	130.3	s
C-6'	120.9	120.8	d
C+-2'/C+-5'	112.2 111.4	112.0 111.4	d d
OCH ₃	55.8	55.8	q
C-5/C-6	134.2	137.7	d
C++-4/C++-7	45.6	47.7	d
C++-3 _α /C++-7 _α	44.8	45.0	d
C-8	52.0	42.5	t
N-CH ₂	39.2	39.5	t
CH ₂ -Ar	33.1	32.9	t

Tabelle 12: ^{13}C -NMR-Daten von **28** und **29** (δ/ppm) (CDCl_3)

Die Zuordnung der mit Index *, + und ++ ge-
kennzeichneten C-Atome ist jeweils unterein-
ander austauschbar

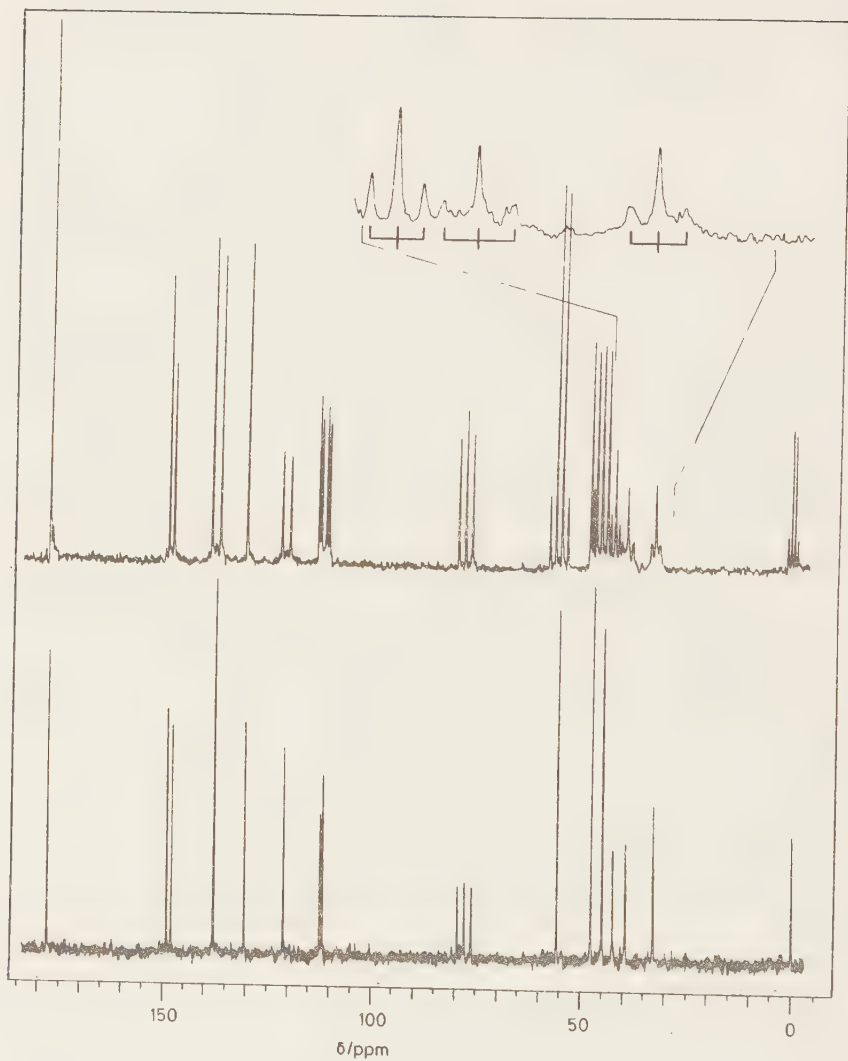


Abbildung 6/7: ^{13}C -NMR-Spektrum von **29** in CDCl_3 (20 MHz)
unten: breitbandentkoppelt
oben : "off resonance" entkoppelt

Die Zuordnung gelang durch folgende Kriterien:

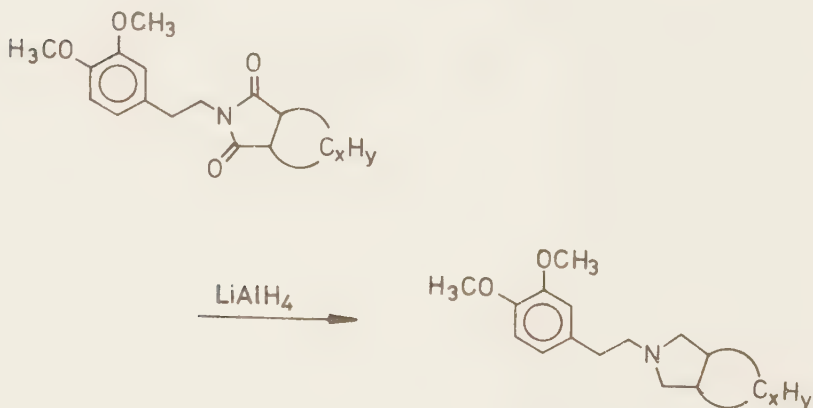
1. Lage der Signale (Literaturvergleich)
2. Intensität der Signale (Äquivalente Kohlenstoffe werden durch ein Signal mit doppelter Intensität repräsentiert)
3. off-resonance-Spektrum

Wie aus *Tabelle 12* hervorgeht, ist eine deutliche Differenz in der chemischen Verschiebung am C-8 zu beobachten (siehe auch ^1H -NMR-Spektren von **28** und **29**, *Abbildung 4* und *5*, Seite 32). Das ist aus der sterischen Anordnung auch zu erwarten. Die Zuordnung der beiden Kohlenstoffatome der Äthylenbrücke gelang durch das off-resonance-Spektrum (*Abbildung 6*: ^{13}C -NMR-Spektrum von **29** und *Abbildung 7*: off-resonance-Spektrum von **29**). Beide Kohlenstoffatome treten bei höchstem Feld auf. Im off-resonance-Spektrum spalten beide als Triplett auf. Eine Spreizung der Signale läßt erkennen, daß das Signal bei 39.5 ppm eine größere Kopplungskonstante besitzt als das bei 32.9 ppm. Das bedeutet, es muß sich um die Methylengruppe handeln, die im ^1H -NMR-Spektrum bei tiefstem Feld erscheint (siehe *Abbildung 5*, Seite 32). Der Grund dafür liegt in der rechts vom TMS eingestrahlten off-resonance-Frequenz. Sie vermindert die Kopplung von Wasserstoffatomen, welche bis ca. 3 ppm im ^1H -NMR-Spektrum aufspalten, stärker, als die bei tieferem Feld erscheinen. Daher hat die N-CH_2 -Gruppe eine größere C-H-Kopplung⁵⁵⁾.

Den Basispeak bildet jeweils der durch C-N-Spaltung und H-Wanderung entstandene Peak m/e 164 (Abbauweg A), welcher anschließend Methyl abspaltet (m 135.4). Der Abbau des Imidrestes, wie bei Alkylderivaten von MITCHEL und WALLER⁵⁶⁾ beobachtet wurde, wird hier nur mit geringer Intensität registriert (**27**: m/e 77, 78, 79 und 80). Weiterhin findet Tropyliumspaltung (Abbauweg B) mit deren Folgeprodukten (siehe *Schema 1*, Seite 14) statt. Das Molekülion von **28** und **29** zerfällt durch RDA-Spaltung in m/e 261 und m/e 66 (Abbauweg C).

2.2.2. Reduktion der Dicarbonsäureimide 27 - 29

Die Verbindungen **27 - 29** wurden mit einem großen Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Obwohl die Imide nur mäßig ätherlöslich waren, wurden sie in Äther umgesetzt, indem sowohl Lithiumaluminiumhydrid als auch das Imid im Lösungsmittel suspendiert und dann unter Rückfluß erhitzt wurden. Die Reaktionszeit erhöhte sich gegenüber Tetrahydrofuran als Lösungsmittel von 3 - 4 h auf 1 - 3 d. Der Ansatz ließ sich aber weit besser aufarbeiten und man erhielt sauberere Reaktionsprodukte (Tabelle 13), wodurch die Ausbeute von **33** auf über 80 % erhöht wurde (Lit.: 48 %⁴¹).



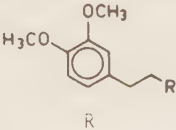
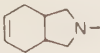
Nr.	 R	Summenformel Mol.-Masse (ms)	Fp. / °C der HCl-Salze
32		C ₁₈ H ₂₅ NO ₂ · HCl 287 (Base)	154 - 156
33		C ₁₉ H ₂₅ NO ₂ · HCl 299 (Base)	206 - 208 Lit: 201-205 ⁴¹⁾
34		C ₁₉ H ₂₅ NO ₂ · HCl 299 (Base)	233

Tabelle 13:

Die IR-Spektren zeigen quantitative Reduktion der Imide durch das Fehlen der entsprechenden Banden (siehe 2.2.1., Seite 26) an.

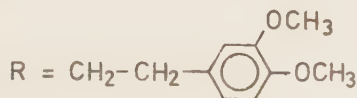
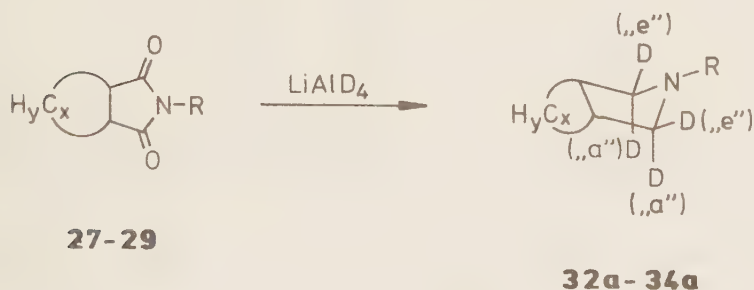
Die ¹H-NMR-Daten sind in Tabelle 14 zusammengestellt. Wie aus der Tabelle hervor geht, erscheinen zwei Wasserstoffe der dem Stickstoff benachbarten Methylengruppen im Ring bei tieferem

Nr.	N-CH ₂ -CH ₂ -Ar	C-5,6	Protonen des Heterocyclus am				a C-8 s
			C-1,3 "e"	C-4,7	C-3 _a ,7 _a	C-1,3 "a"	
32/35	2.75 s (4) (A _u)	5.85 t (2)	2.8-3.2 m (2)	1.65 - 2.5 m (8)			
33/36	2.6 s (4) (A _u)	6.15 dd (t) (2)	2.65 - 3.1 m (6)		1.75-2.1 m (2)	1.62 m (2)	
34/37	2.7 s (4) (A _u)	6.15 dd (t) (2)	2.7-3.15 m (2)	2.5-2.7 m (2)	2.1-2.4 m (4)	1.92 1.33 d (1) d (1)	AB-Spektrum J _{AB} = 9 Hz

32-34	aromat. H 6.8 s (3)	OCH ₃ 3.85 s (6)
35-37	aromat. H 7.0-7.15 s (3)	OOC-CH ₃ 2.2-2.25 s (6)

Tabelle 14: ¹H-NMR-Daten von **32-34** und **35-37** (δ/ppm) (CDCl₃)

sowie zwei bei höherem Feld. Die Differenz in der chemischen Verschiebung beträgt 0.70 - 1.05 ppm. Die Zuordnung wurde möglich, indem man die Imide **27** - **29** mit Lithiumaluminiumdeuterid reduzierte, so daß die 1- und 3-Stellung deuteriert wurden.



In den ^1H -NMR-Spektren von **32a** - **34a** waren die Signale am C-1 und C-3 gelöscht. Aus dem Vergleich der Spektren von deuterierter und nichtdeuterierter Substanz war die Lage der vier Protonen leicht zuzuordnen. Am ^1H -NMR-Spektrum von **34** (Abbildung 8) und **34a** (Abbildung 9) soll dies demonstriert werden. Das im Spektrum von **34** bei 2.70 - 3.15 ppm erscheinende Multiplett ($\hat{=}$ 2 H) fehlt bei **34a**, während das Multiplett bei 2.10 - 2.40 ppm ($\hat{=}$ 4 H) sich bei **34a** zu einem Dublett ($\hat{=}$ 2 H) verein-

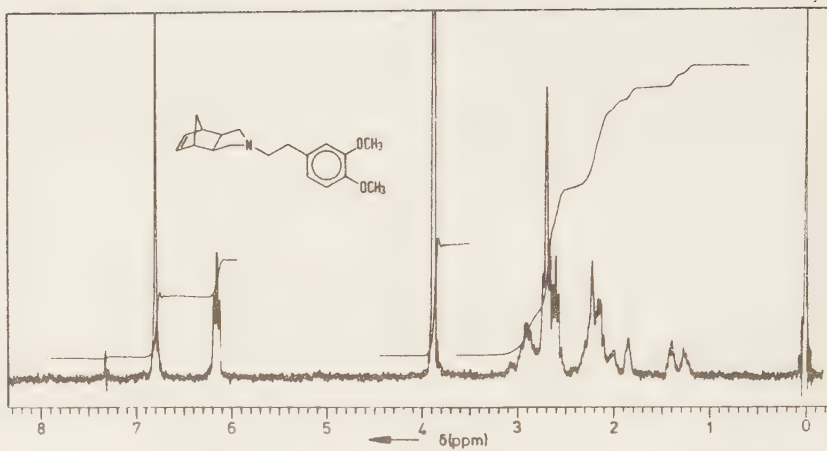


Abbildung 8: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 34 in CDCl_3 (60 MHz)

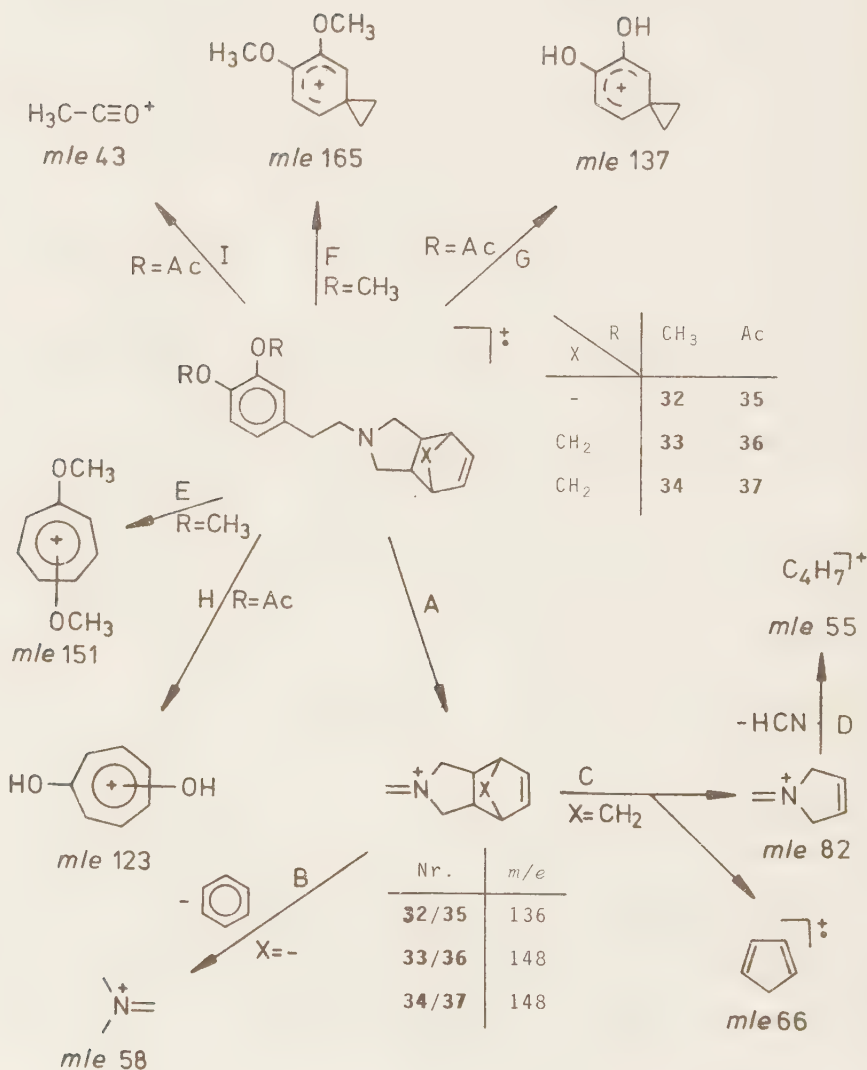


Abbildung 9: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 34a in CDCl_3 (60 MHz)

facht. Da die beiden Methylen­gruppen äquivalent sind, muß es sich jeweils um ein Proton beider Gruppen handeln. BOHLMANN und Mitarbeiter^{57, 58)} machten ähnliche Beobachtungen bei Chinolizidin-Derivaten. Eine Erklärung ist zu finden in der unterschiedlichen chemischen Verschiebung von axialen und äquatorialen Protonen bei Cyclohexan-Derivaten (Differenz 0.5 ppm), sowie zusätzlich durch Wechselwirkung mit dem freien Elektronenpaar am Stickstoff, da nur so die große Differenz erklärt werden kann. LAMBERT und KESKE⁵⁹⁾ fanden bei Tieftemperatur-¹H-NMR-Spektren von Piperidin-Derivaten Differenzen über 0.9 ppm zwischen axialen und äquatorialen Protonen bei zum Stickstoff α -ständigen Methylen­gruppen im Ring, während Protonen β -ständiger Methylen­gruppen sich nur um ca. 0.5 ppm unterschieden. Bei **33** sollte zusätzlich die Abschirmung der Doppelbindung berücksichtigt werden müssen, da die Differenz 1.05 ppm gegenüber 0.75 ppm bei **34** beträgt.

Der massenspektrometrische Abbau der Verbindungen **32** - **34** ist in *Schema 5* formuliert.

Der Abbau der 3,4-Dimethoxyphenäthylseitenkette erfolgt wieder durch Tropyliumspaltung (Abbauweg G) m/e 151 und C-N-Spaltung (Abbauweg F) m/e 165 und deren Folgeprodukte (siehe *Schema 2*, Seite 21). Der Basispeak wird bestimmt durch die Oniumspaltung (Abbauweg A). Der weitere Abbau des Oniumproduktes erfolgt bei **32** durch Eliminierung von Benzol (Abbauweg B). Der Abbau ist



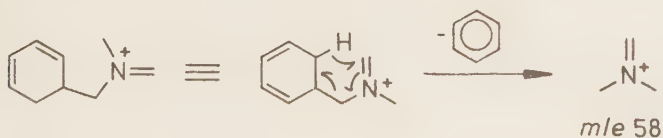
Schema 5: Massenspektrometrischer Abbau der Verbindungen 32 - 34 und 35 - 37

durch einen metastabilen Peak bei 24.7 gesichert und wie folgt vorstellbar:

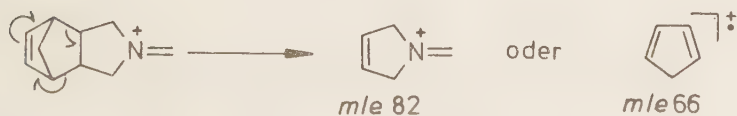
Durch C-C-Spaltung und H-Wanderung wird zuerst der Fünfring gespalten.



Anschließend wird durch McLafferty-Umlagerung Benzol eliminiert.



Der weitere Abbau der Oniumprodukte von **33** und **34**, deren Spektren nahezu identisch sind, erfolgt durch RDA-Spaltung (Abbauweg C), wobei beide möglichen Fragmente im Spektrum erscheinen.



Aus dem Fragment m/e 82 wird anschließend HCN ($\Delta m = 27$) eliminiert. Dieser Schritt wurde durch Hochauflösung von einer mög-

lichen Abspaltung von Vinyl ($\Delta m = 27$) unterschieden.

Die Abbauewege sind durch metastabile Peaks sowie durch Vergleich mit den Massenspektren der deuterierten Verbindungen **32a - 34a** gesichert (siehe *Abbildung 10*: MS von **34**, *Abbildung 11*: MS von **34a** und *Tabelle 15*).

Weg Nr.	M ⁺	A	C	D
34	299	148	82	55
34a	303	152	86	58

Tabelle 15: Wichtigste Fragmente von **34** und **34a**

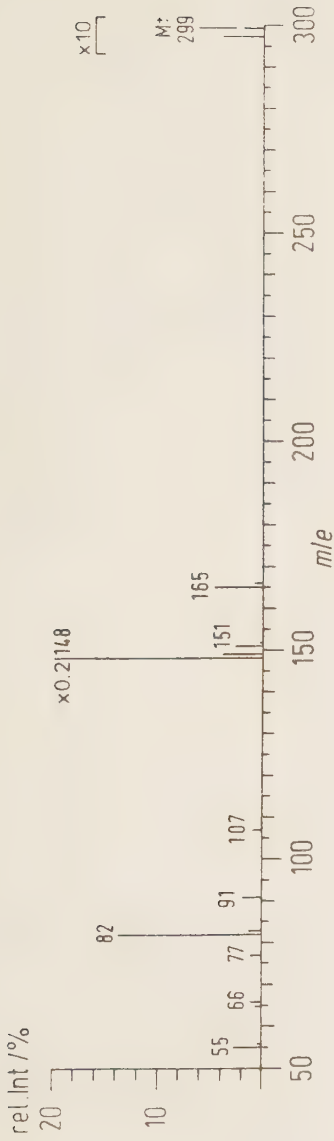


Abbildung 10: Massenspektrum von 34

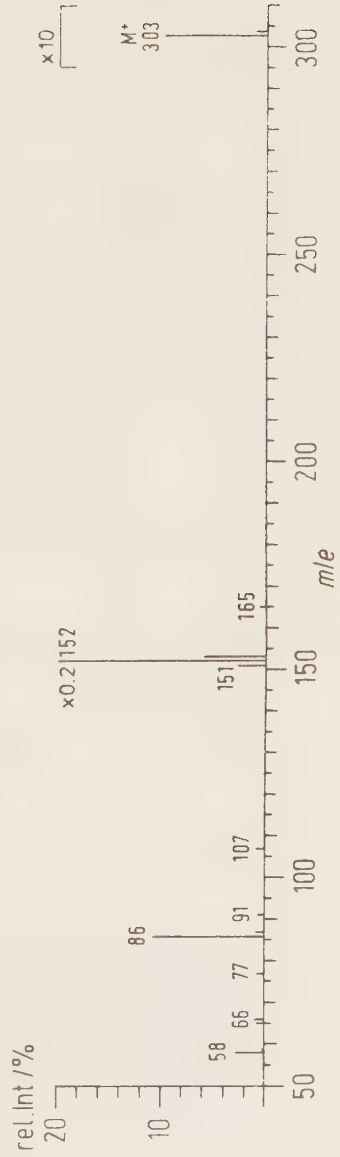


Abbildung 11: Massenspektrum von 34a

2.2.3. Ätherspaltung von 32 - 34 und anschließende Acylierung

Die weitere Umsetzung von 32 - 34 erfolgte analog Kapitel 2.1.3., Seite 22 zu den Verbindungen 35 - 37 (Tabelle 16).

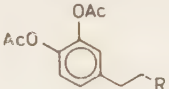
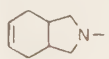
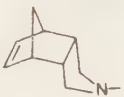
Nr.	 R	Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR-Estercarbonyl- bande in cm ⁻¹ (CHCl ₃)	Fp. / °C HCl-Salz
35		C ₂₀ H ₂₅ NO ₄ · HCl 343 (Base)	1760	165-170 (Zers.)
36		C ₂₁ H ₂₅ NO ₄ · HCl 355 (Base)	1760	195-200 (Zers.)
37		C ₂₁ H ₂₅ NO ₄ · HCl 355 (Base)	1760	190-195 (Zers.)

Tabelle 16

Die ¹H-NMR-Daten der Verbindungen 35 - 37 entsprachen weitgehend denen der Ausgangsverbindungen 32 - 34 (Tabelle 14).

Die quantitative Umsetzung wurde gesichert durch das Fehlen der Signale der Methoxygruppen, an deren Stelle als Singulett bei

2.2 - 2.25 ppm die sechs Protonen der Acetoxygruppen erschienen. Die drei aromatischen Protonen wurden etwas zu tiefem Feld verschoben.

Die Massenspektren zeigten die für den 3,4-Diacetoxyphenäthylrest typischen Abspaltungen (siehe *Schema 5*, Seite 46 und *Schema 3*, Seite 25), sowie die durch Oniumspaltung und weitere Fragmentierungen für die Ausgangsverbindungen **32** - **34** formulierten Bruchstücke (*Schema 5*).

2.3. SYNTHESE VON AZACYCLISCHEN DOPAMINANALOGA MIT PHENYLRINGKONDENSATION ODER -SUBSTITUTION

Aus pharmakologischen Zwischenergebnissen wurde erkennbar, daß der Einbau eines Phenylringes an das cyclische System günstig für eine zentrale Wirkung der Substanz ist. Daher wurden Ring-system dargestellt, bei welchen der Abstand des Aromaten zum Stickstoffatom variiert. So sollte der Einfluß des Stickstoff-Aromaten-Abstandes auf die zentrale Wirkung der Substanzen untersucht werden.

Die in *Tabelle 17* aufgeführten Ringsysteme sind nach steigendem Abstand von Aromat zu Stickstoffatom von A - F geordnet.

Als Darstellungsmethoden bieten sich die bereits in Kapitel 2.1. und 2.2. formulierten Synthesewege an. Als Ausgangsverbindungen dienten entweder die Amine (A und E) oder die Dicarbonsäureanhydride (B, C, D und F).

2.3.1. Synthese der Säureamide 38 und 39

Nach der in Kapitel 2.1.1. (Seite 9) beschriebenen Methode wurden Isoindolin (A) und 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-3-benzazepin (E), welches nach PELZ und Mitarbeiter⁶¹⁾ dargestellt wurde, zu den in *Tabelle 18* aufgeführten Amiden 38 und 39 umgesetzt.

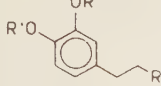
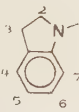
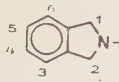
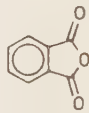
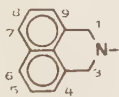
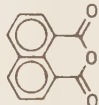
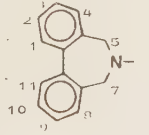
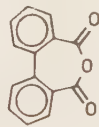
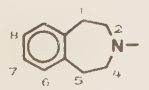
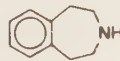
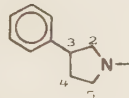
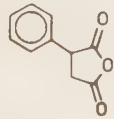
 $R' = \text{CH}_3, \text{Ac}$ Ringsystem (R)	Abstand* in Å	Darstellungs- methode s. Kap.	Ausgangsverbindung
A 	2.8	2.2	
B 	3.5	2.2	
C 	3.5-3.7	2.2	
D 	3.7-3.8	2.2	
E 	3.5-4.4	2.1	
F 	4.4-5.0	2.2	

Tabelle 17: Darstellungsmethode gewünschter Ringsysteme und ihre Ausgangsverbindungen

* Der Abstand vom Stickstoffatom zum Zentrum des Phenylrings am Heterocycclus wurde näherungsweise mit Hilfe von DREI-DING-Modellen ermittelt.

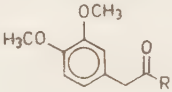
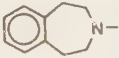
Nr.	 R	Summenformel	IR-Amidbande	Fp. / Kp.
		Mol.-Masse (ms)	in cm^{-1} (CHCl_3)	in $^{\circ}\text{C}$
38		$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 297	1640	Fp.: 110 - 112
39		$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ 325	1610	Kp.: 170 (0.02 Torr)

Tabelle 18

Die C=O-Valenzschwingung der Amidbande in den IR-Spektren sowie die Aufspaltung in den ^1H -NMR-Spektren entsprachen den erwarteten Werten (Tabelle 19). Wie aus der Tabelle 19 zu entnehmen ist, spalten bei **38** die Protonen in 2- und 3-Stellung als A_2X_2 -Spektrum mit einer Kopplungskonstante von $J_{\text{AX}} = 8.5$ Hz auf. Das aromatische Proton in 7-Stellung wird durch den Deshieldingeffekt der Carbonylgruppe zu tieferem Feld verschoben.

Nr.	aromat. H	OCH ₃	CO-CH ₂ -Ar	Protonen des Heterocyclus am			
38	6.9 m (3)	3.9 s (6)	3.8 s (2)	C-2	C-3	C-4 - C-6	C-7
				4.1	3.15	7.0-7.4	8.15-8.4
				t (2)	t (2)	m (3)	m (1)
				A ₂ X ₂ J = 8.5 Hz			
39	6.8 s (3)	3.85 s (6)	3.75 s (2)	C-2 u. C-4	C-1 u. C-5	C-6 - C-9	
				3.6-3.85 m (4)	2.5-3.0 m (4)	7.05 s (breit) (4)	

Tabelle 19: ¹H-NMR-Daten von **38** und **39** (δ/ppm) (CDCl₃)

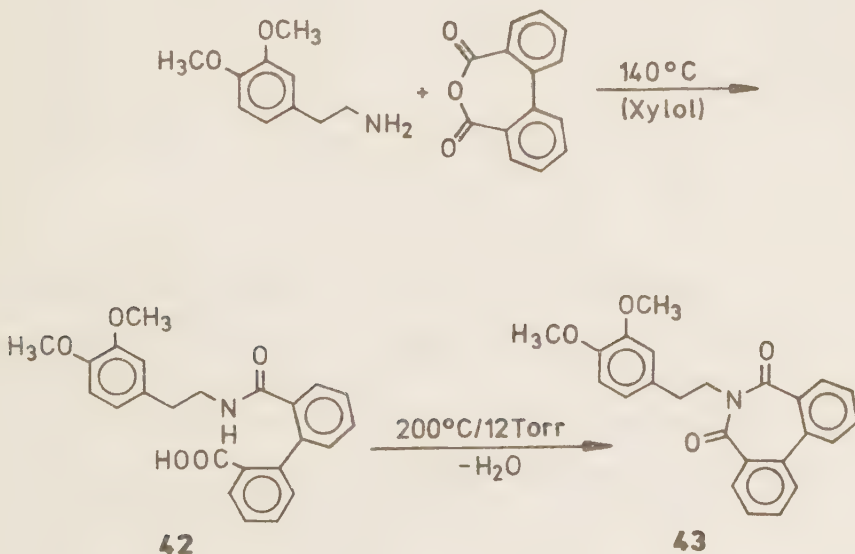
Der massenspektrometrische Abbau von **38** und **39** folgt den für Amide in *Schema 1* (Seite 14) formulierten Mechanismen. Die wichtigsten Fragmente sind in *Tabelle 20* zusammengestellt. Bei **39** erfolgt nach Oniumspaltung (Abbauweg A) die Eliminierung von H-N=C=O , wie sie für die Amide **12** - **16** beobachtet wurde. Das Fragment m/e 118 wird bei **38** nicht wie bei **12** - **16** über die Oniumspaltung (Abbauweg A) und CO-Eliminierung (Abbauweg A1) gebildet. Hier entsteht durch den Abbau C/Cl (Oniumspaltung und H-Wanderung) das Aminbruchstück m/e 119 als Basispeak, welches durch Monowasserstoffabspaltung zum Fragment m/e 118 führt. Der gegenüber den anderen Amiden abweichende Weg ist durch den metastabilen Peak bei $m^* = 47.7$ gesichert.

Nr.	M^+	A	A2	C1	C2	B
38	297	146	-	119	118	151
	(43)	(8)		(100)	(29)	(86)
39	325	174	131	-	-	151
	(31)	(48)	(38)			(100)

Tabelle 20: Wichtigste Fragmente der Amide **38** und **39** und ihre relative Intensität

2.3.2. Synthese der Dicarbonsäureimide 40, 41, 43 und 44

Die in *Tabelle 21* aufgeführten Dicarbonsäureimide **40**, **41** und **44** wurden durch Umsetzung der entsprechenden Anhydride nach der in Kapitel 2.2.1. (Seite 26) beschriebenen Methode dargestellt. Bei der Umsetzung von Diphensäureanhydrid mit Homoveratrylamin zu **43** reichte die Reaktionstemperatur in siedendem Xylol nicht aus, das primär entstandene Monamid **42** zu cyclisieren. Auch nach stark verlängerter Reaktionszeit war noch keine Wasserabscheidung zu beobachten. Nach Entfernung des Lösungsmittels zeigten $^1\text{H-NMR}$ - und Massen-Spektren des Rohproduktes das Vorliegen des Monamids **42** an. Dieses konnte anschließend unter vermindertem Druck (12 Torr) bei 200°C ohne Lösungsmittel cyclisiert werden.



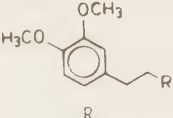
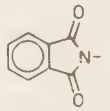
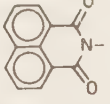
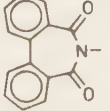
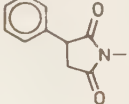
Nr.		Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR-Imidbanden in cm ⁻¹ (CHCl ₃)	Fp. / °C
40		C ₁₈ H ₁₇ NO ₄ 311	1700 1765	169 - 170 Lit.: 2, 4, 3) 169 - 170 173 - 174
41		C ₂₂ H ₁₉ NO ₄ 361	1650 1690 1730 1770	185 - 187
43		C ₂₄ H ₂₁ NO ₄ 387	1640 1680	100 - 101
44		C ₂₀ H ₂₁ NO ₄ 339	1690 1765	100 - 102

Tabelle 21

Die IR-Spektren zeigten die je nach Ringgröße differierende Bandenlage der Carbonylvalenzschwingungen der Imidstruktur.

Die ¹H-NMR-Daten sind in Tabelle 22 zusammengefaßt und entsprachen den erwarteten Aufspaltungen.

Nr.	aromat. H	OCH ₃	N-CH ₂	CH ₂ -Ar	Protonen des Heterocyclus am		
40	6.75 s (3)	3.83 s (6)	3.9 m (2)	2.95 m (2)	Aromat		
					7.75 m (4)		
41	6.9 m (3)	3.88 s (6)	4.4 m (2)	3.0 m (2)	AA'BB'-Spektrum		
					C-4 u. C-9	C-5 u. C-8	C-6 u. C-7
					8.62 dd (2) J _O = 7 Hz J _m = 1.5 Hz	7.77 t (2) J _O = 7 Hz AMX-Spektrum	8.23 dd (2) J _O = 7 Hz J _m = 1.5 Hz
43	6.75 m (3)	3.75 s (3) 3.90 s (3)	4.4 m (2)	3.05 m (2)	Aromat		
					7.6 m (8)		
44	6.8 s (3)	3.85 s (6)	3.7-4.1 m (2)	2.7-3.1 m (2)	C-3	C-4	Aromat
					3.7 - 4.1 m (1) ABX-Spektrum		2.5 - 3.4 m (2) 6.9 - 7.5 m (5)

Tabelle 22: ¹H-NMR-Daten von **40**, **41**, **43** und **44** (δ/ppm) (CDCl₃)

Die drei Protonen am C-3 und C-4 von **44** bilden ein ABX-Spektrum, welches aber nicht berechnet werden konnte, da es durch die Signale der Äthylenseitenkette stark überlagert wurde. Die Zuordnung der Signale sei am Beispiel der Verbindung **41** (Abbildung 12) erläutert.

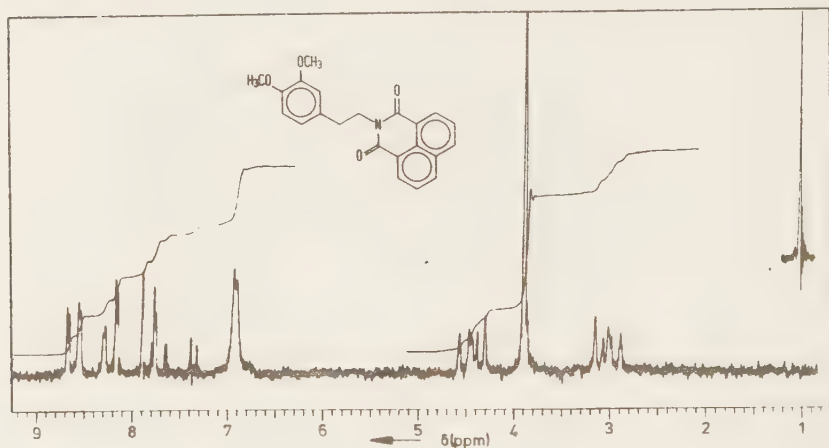


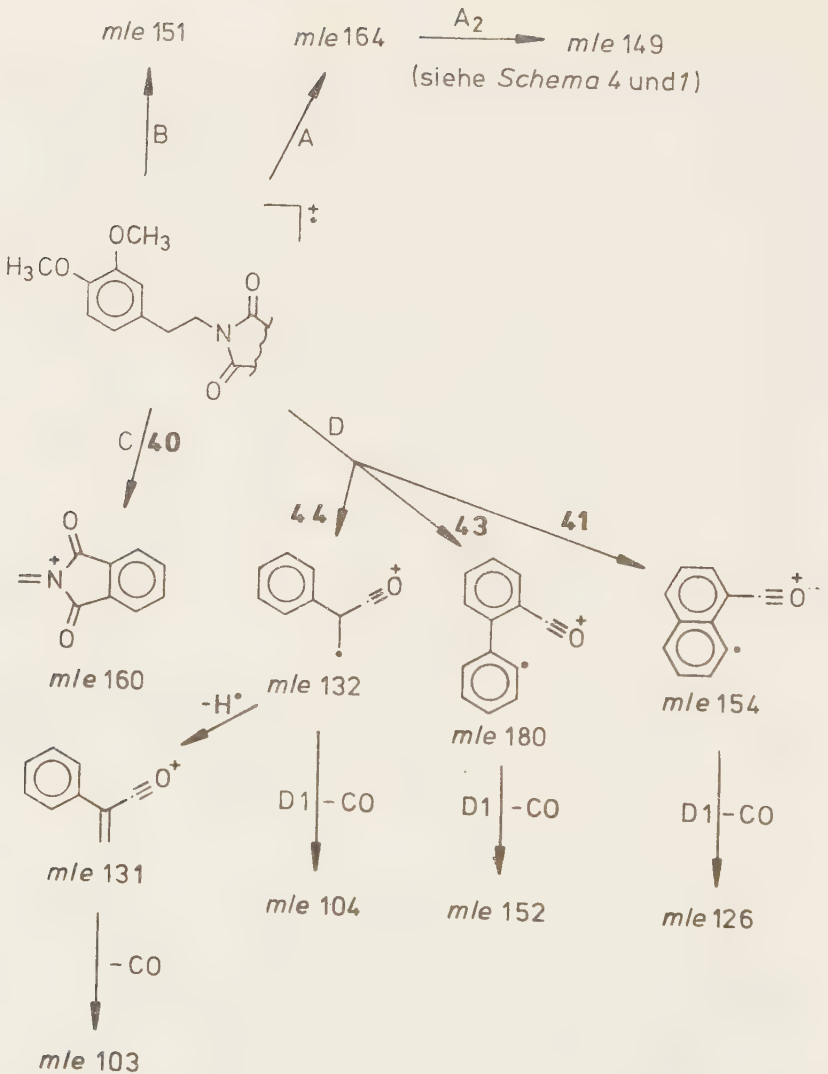
Abbildung 12: ^1H -NMR-Spektrum von **41** in CDCl_3 (60 MHz)

Die sechs Protonen der zwei Methoxygruppen bei 3.88 ppm als Singulett sowie das Multiplett bei 6.9 ppm der drei aromatischen Protonen der Seitenkette erscheinen an den gleichen Stellen wie schon bei vorher diskutierten Spektren (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5, Seite 32).

Die vier Protonen der Äthylenbrücke bilden ein AA'BB'-Spektrum,

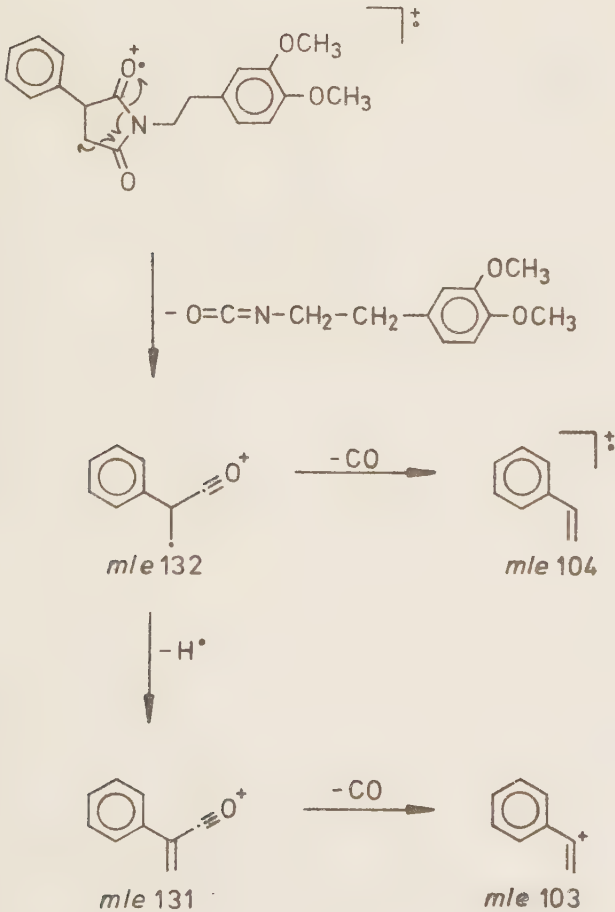
wobei die Methylen­gruppe in Nachbarstellung zum Stickstoff bei 4.4 ppm registriert wird. Die restlichen Signale sind den sechs aromatischen Protonen des kondensierten Ringsystems zuzuordnen. Je zwei Protonen sind wegen der Symmetrie des Systems äquivalent. Die drei Protonen jedes Aromaten bilden annähernd ein Spektrum 1. Ordnung (AMX-System). Bei 7.77 ppm spalten die Protonen in 5- und 8-Stellung mit zwei ortho-Kopplungen von $J = 7$ Hz zu einem Triplett auf. Die beiden Doppeldoublets bei 8.23 ppm und 8.62 ppm kommen jeweils durch eine ortho-Kopplung von $J = 7$ Hz und eine meta-Kopplung von $J = 1.5$ Hz zustande. Das Signal bei 8.62 ppm ist den Protonen in 4- und 9-Stellung zuzuordnen, da sie durch den Anisotropieeffekt der Carbonylgruppen zu tieferem Feld verschoben werden. Demnach bleibt für die Protonen in 6- und 7-Stellung das Signal bei 8.23 ppm.

Der massenspektrometrische Abbau der Imide **40** - **44** ist in *Schema 6* formuliert. Die Spektren sind geprägt durch die Fragmente m/e 151, m/e 164, m/e 149 und deren Folgeprodukte (siehe *Schema 1*, Seite 14 und *Schema 4*, Seite 38), welche aus dem 3,4-Dimethoxyphenäthylanteil entstehen. Charakteristische Fragmente mit geringerer relativer Intensität entstehen bei **40** durch Oniumspaltung (Abbauweg C) oder durch Ringöffnung unter Abspaltung von $R-N=C=O^{63)}$ (Abbauweg D). Anschließend wird direkt oder nach vorheriger Monowasserstoffabspaltung Kohlenmonoxid eliminiert (Abbauweg D1).



Schema 6: Massenspektrometrischer Abbau der Imide 40, 41, 43 und 44

Der Mechanismus der Abbauwege D und D1 ist bei 44 wie folgt formulierbar:



2.3.3. Reduktion der Amide und Imide 38 - 44

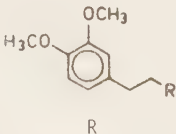
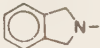
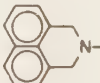
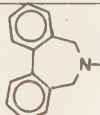
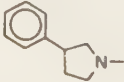
Nr.		Summenformel Mol.-Masse (ms)	Fp. / °C
45		$C_{18}H_{21}NO_2$ 283	109 - 111
46		$C_{18}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ 283 (Base)	70-72 (Base) Lit.: 65-67 ⁶⁴⁾ 194 (HCl-Salz)
47		$C_{22}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ 333 (Base)	89-90 (Base) 235 (HCl-Salz)
48		$C_{24}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ 359 (Base)	135-138 (Base) 218 (HCl-Salz)
49		$C_{20}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ 311 (Base)	72-74 (Base) 245 (HCl-Salz)
50		$C_{20}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ 311 (Base)	164 (HCl-Salz) Lit.: 164 ³⁴⁾

Tabelle 23

Die Amide **38** und **39** sowie die Imide **40**, **41**, **43** und **44** wurden wie in 2.1.2. (Seite 15) und 2.2.2. (Seite 40) beschrieben in Äther mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. So erhielt man die in *Tabelle 23* aufgeführten Amine **45** - **50** in guten Ausbeuten.

Die ^1H -NMR-Spektren zeigten die erwarteten Daten und sind in *Tabelle 24* aufgeführt.

Die vier Protonen der Äthylenseitenkette spalten durch die abgeschwächte Basizität des Stickstoffs bei **45** noch als A_2B_2 -Spektrum auf, welches durch das Multiplett der vier Protonen in 2- und 3-Stellung des Ringes überlagert wird. Durch den größeren Abstand des Aromaten im Ringsystem zum Stickstoff vereinfacht sich das Spektrum der vier Protonen der Äthylenseitenkette der Verbindungen **46** - **50** näherungsweise zu einem A_4 -Spektrum, welches als Singulett erscheint. Bei **49** und **50** wird das A_4 -Spektrum durch die aliphatischen Protonen der Ringsysteme überlagert.

Zur Unterscheidung von **49** (*Abbildung 13*) und **50** (*Abbildung 14*) dienten insbesondere die ^1H -NMR-Spektren, da sie sich aufgrund der gleichen Summenformel in den Elementaranalysen und in den charakteristischen Fragmenten auch in den Massenspektren nicht unterscheiden. Durch das unterschiedliche Verhältnis von aliphatischen zu aromatischen Protonen ist durch die Kernresonanzspektren der eindeutige Strukturbeweis möglich (siehe *Abbildung 13* und *Abbildung 14* und *Tabelle 24*).

Nr.	Ar-CH ₂ -CH ₂ -N	Protonen des Heterocyclus am	
		C-2 C-3	Aromat
45/51	2.6 - 3.6 m (8)		6.35 - 7.25 m (4)
46/52	2.95 m (→s) (4)	C-1 u. C-3	Aromat
		4.0 s (4)	7.25 s (4)
47/53	2.95 (A ₄) s (4)	C-1 u. C-3	Aromat
		4.05 s (4)	7.15 - 7.8 m (6)
48/54	2.85 (A ₄) s (4)	C-5 u. C-7	Aromat
		3.5 s (4)	7.2 - 7.6 m (8)
49/55	2.75 (A ₄) s (4)	C-1, C-2, C-4, C-5	Aromat
		2.6 - 3.1 m (8)	7.1 s (4)
50/56	2.8 (A ₄) s (4)	C-2 - C-5	Aromat
		1.6 - 3.6 m (7)	7.25 s (5)

45-50	aromat. H	OCH ₃
	6.75-6.8	3.85 s (3)
	s (3)	3.88 s (3)
51-56	aromat. H	OOCCCH ₃
	7.1-7.15	2.25
	s (3)	s (6)

Tabelle 24: ¹H-NMR-Daten von 45 - 50 und 51 - 56
(δ/ppm) (CDCl₃)

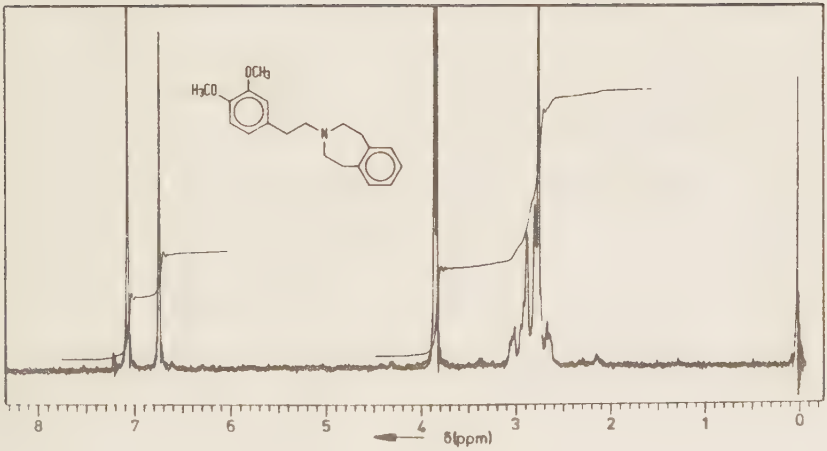


Abbildung 13: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **49** in CDCl_3 (60 MHz)

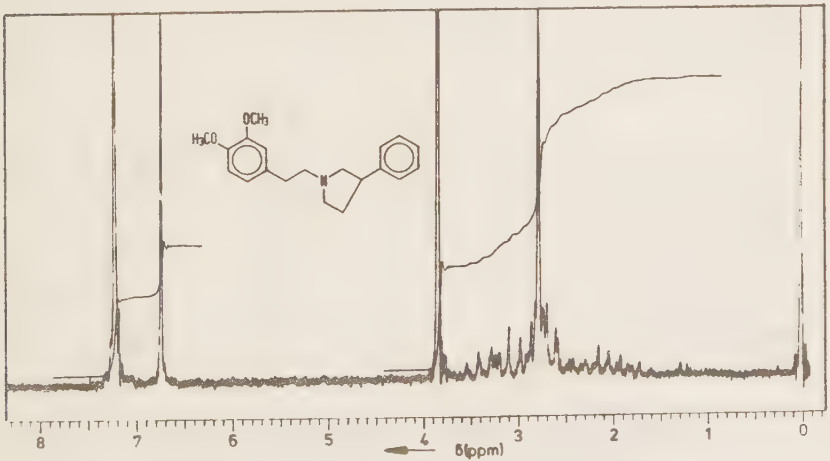


Abbildung 14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **50** in CDCl_3 (60 MHz)

Der massenspektrometrische Abbau der Verbindungen **45 - 50** (Schema 7 und Tabelle 25) zeigte neben den üblichen Abbauten der Seitenkette (m/e 165 und m/e 151 und Folgeprodukte), die Abspaltung von Wasserstoff zum M-2-Peak (Abbauweg K), der häufig als Fragment mit der größten Masse registriert wurde. Der Basispeak wird bei allen Verbindungen durch die Oniumspaltung (Abbauweg A) gebildet. Demgegenüber erscheinen die anderen Fragmente mit einer relativen Intensität unter 20 %. Das Oniumprodukt spaltet Methyl bei **45 - 47** (Abbauweg B), HCN bei **45 - 47** (Abbauweg C) oder Methylenimin bei **45 - 50** (Abbauweg D) ab. Die Fragmente m/e 131 bei **49** und **50** spalten durch Umlagerung Cyclopropan ($\Delta m = 40$) ab, wodurch das Tropyliumion m/e 91 entsteht.

Die Abbauwege sind durch metastabile Peaks sowie bei den Verbindungen **45, 46, 48** und **50** durch Vergleich der mit Lithiumaluminiumdeuterid hergestellten analogen Verbindungen gesichert.

Nr.	A	B	C	D	D1
45/51	132	117	105	103	-
46/52	132	117	105	103	-
47/53	182	167	155	153	-
48/54	208	-	-	179	-
49/55	160	-	-	131	91
50/56	160	-	-	131	91

Tabelle 25: Fragmente von **45 - 50** und **51 - 56** durch Abbauwege A - D1

2.3.4. Ätherspaltung von 45 - 50 und anschließende Acylierung

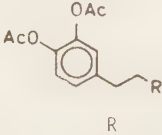
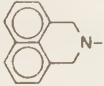
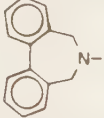
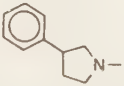
Nr.		Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR-Ester- carbonylbande in cm^{-1} (CHCl_3)	Fp. / $^{\circ}\text{C}$
51		$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ 339	1760	74 - 75
52		$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ 339 (Base)	1760	144 - 145 (HCl-Salz)
53		$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ 389 (Base)	1760	110-112 (Base) 195-200 (Zers.) (HCl-Salz)
54		$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 415	1760	107 - 110
55		$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ 367 (Base)	1760	207 (HCl-Salz)
56		$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ 367 (Base)	1760	170-180 (Zers.) (HCl-Salz)

Tabelle 26

Die weitere Umsetzung der Verbindungen **45 - 50** erfolgte wieder unter den üblichen Bedingungen (siehe Kapitel 2.1.3., Seite 22) zu den Diacetoxyderivaten **51 - 56**, die in *Tabelle 26* zusammengestellt sind.

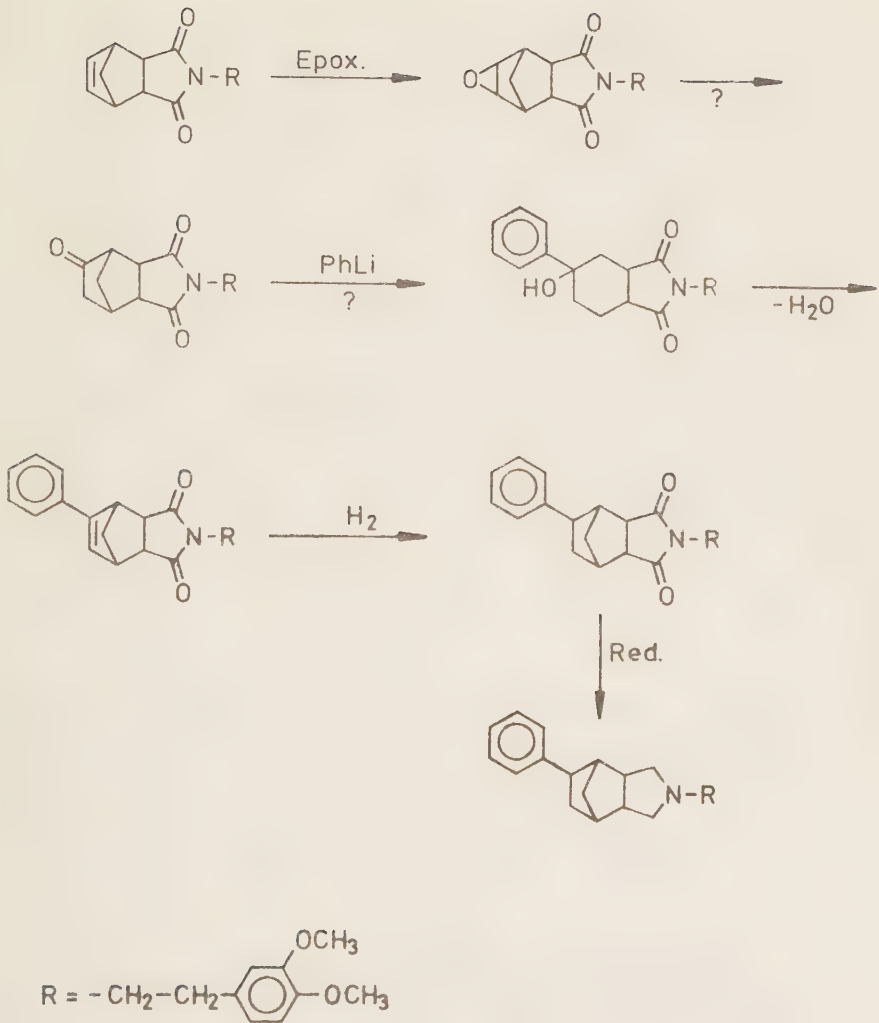
Die spektroskopischen Daten waren überwiegend identisch mit denen der Ausgangsverbindungen (siehe *Tabelle 24* und *Tabelle 25* sowie *Schema 7*). Die Veränderungen, die sich aufgrund der Umsetzung in IR-, ¹H-NMR- und Massen-Spektren ergeben, wurden schon in vorherigen Kapiteln (2.1.3. und 2.2.3.) diskutiert.

2.4. SYNTHESE VON AZABICYCLISCHEN UND AZATRICYCLISCHEN DOPAMIN- ANALOGA MIT PHENYLRINGSUBSTITUTION

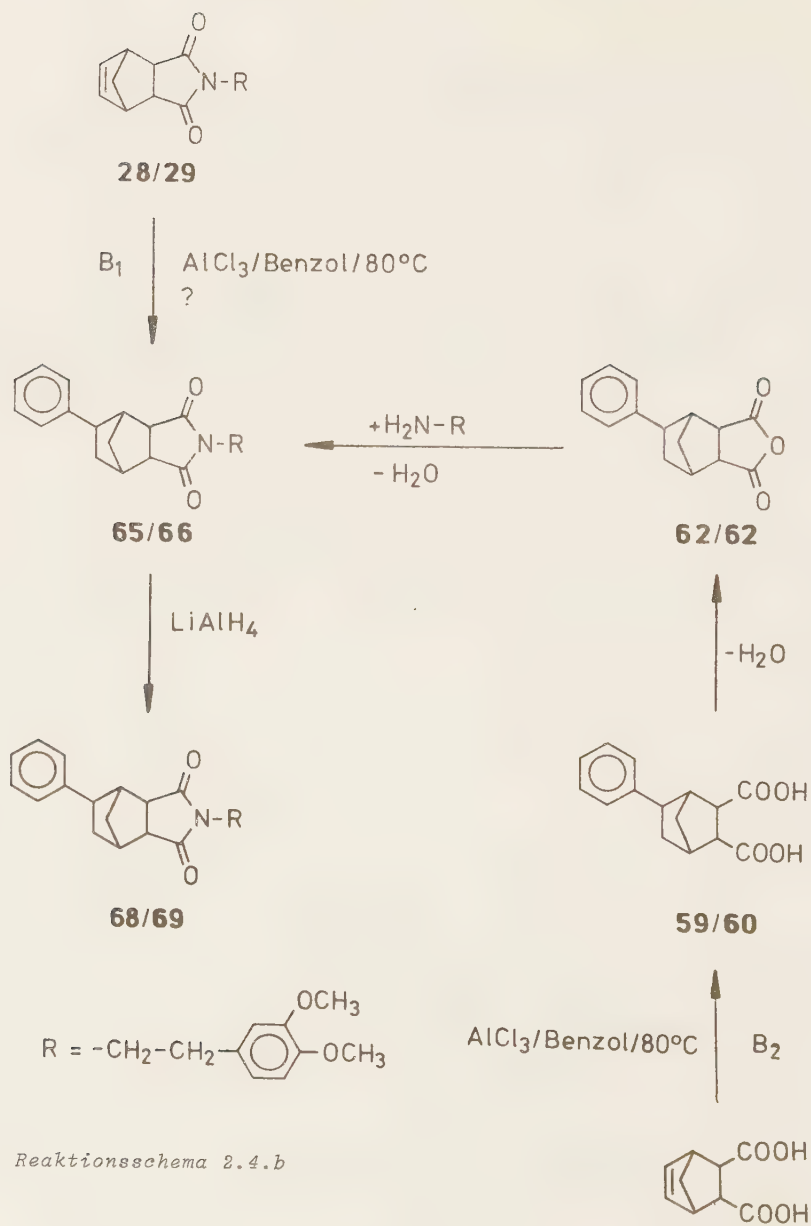
Wie schon im vorigen Kapitel erläutert, war es auch bei den bi- und tricyclischen Systemen von Interesse, einen Phenylring mit definiertem Abstand zum Stickstoffatom einzubauen. Insbesondere den tricyclischen Systemen, die in Kapitel 2.2. beschrieben wurden, gilt aufgrund ihrer sterischen Fixierung besondere Aufmerksamkeit. Gelingt bei ihnen die Substitution eines Phenylringes, so hat der Abstand zwischen dem Phenylring und Stickstoffatom einen festen Wert (siehe *Tabelle 36*) und bewegt sich nicht zwischen zwei Grenzwerten, wie es bei sterisch nicht fixierten Verbindungen aufgrund unterschiedlicher Faltungen möglich ist.

Zur Darstellung solcher Verbindungen wären folgende Synthesewege denkbar:

1. Im *Reaktionsschema 2.4.A* geht man von den in Kapitel 2.2.1. dargestellten Imiden aus, welche epoxidiert werden⁶⁵⁾. Nach Umlagerung zum Keton kann mit Phenyllithium der Phenylring eingeführt werden. Wasserabspaltung, Hydrierung und Reduktion der Imidgruppe würde zu den gewünschten Ringsystemen führen.
2. Wie im *Reaktionsschema 2.4.B* formuliert, ist durch FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion ungesättigter Verbindungen mit



Reaktionsschema 2.4.A



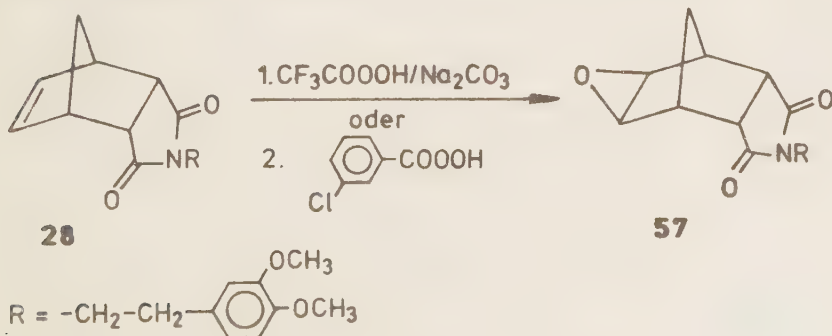
Aluminiumtrichlorid in Benzol eine Einführung des Phenylringes möglich⁶⁶⁾. Auch hier wäre eine direkte Umsetzung der Imidderivate denkbar (B1).

Als Variante bietet sich die Umsetzung der ungesättigten Dicarbonsäuren an, aus denen die gesättigten Phenylderivate entstehen (B2). Nach Anhydridbildung kann man mit Homoveratrylamin analog Kapitel 2.2.1. das Imid dargestellt werden, welches anschließend in der üblichen Weise umgesetzt wird.

Eine Umsetzung des ungesättigten Anhydrids unter diesen Bedingungen ist nicht möglich, da ein weiteres Molekül Benzol mit einer Carbonylgruppe reagieren würde⁶⁶⁾.

2.4.1. Epoxidierung von 28

Die Epoxidierung von 28 wurde zuerst nach der Methode von EMMONS und PAGANO⁶⁷⁾ mit Trifluorperessigsäure und Natriumcarbonat als Puffer bei Raumtemperatur durchgeführt. Als zweite Methode wurde die Epoxidierung mit m-Chlorperbenzoesäure⁶⁵⁾ bei Raumtemperatur versucht.



Um Nebenreaktionen gering zu halten, wurde unter Stickstoff gearbeitet. Bei allen Versuchen zeigte sich im DC das gleiche Reaktionsprodukt, welches durch weitere Nebenprodukte verunreinigt war. Der leicht harzige Rückstand war durch Umkristallisieren nicht zu reinigen. Eine Destillation war wegen der Polymerisierungsanfälligkeit des Epoxids nicht möglich. So blieb nur die Reinigung durch chromatographische Verfahren. Durch Trennung an einer Kieselgelsäule gelang die Reinigung des Epoxids 57 in einer Ausbeute von ca. 35 % d.Th. Bei der Reaktion entsteht aus sterischen Gründen ein Derivat mit *exo*-ständiger Epoxigruppe⁶⁵⁾.

Das Kernresonanzspektrum von 57 zeigt gegenüber 28 das vollständige Fehlen der Protonen im Olefinbereich. Dafür erscheinen die beiden Protonen in 5- und 6-Stellung an der Epoxigruppe als Singulett bei 3.05 ppm⁶⁸⁾. Das Singulett wird von einem Multiplett der anderen Ringprotonen überlagert (Tabelle 27).

N-CH ₂	CH ₂ -Ar	Protonen des Heterocyclus am			
		C-3 _α , C-7 _α	C-4 - C-7	s C-8	a
3.75	2.75 - 3.2 m (8)			1.6 d (1)	1.0 d (1)
				AB-Spektrum J _{AB} = 11 Hz	

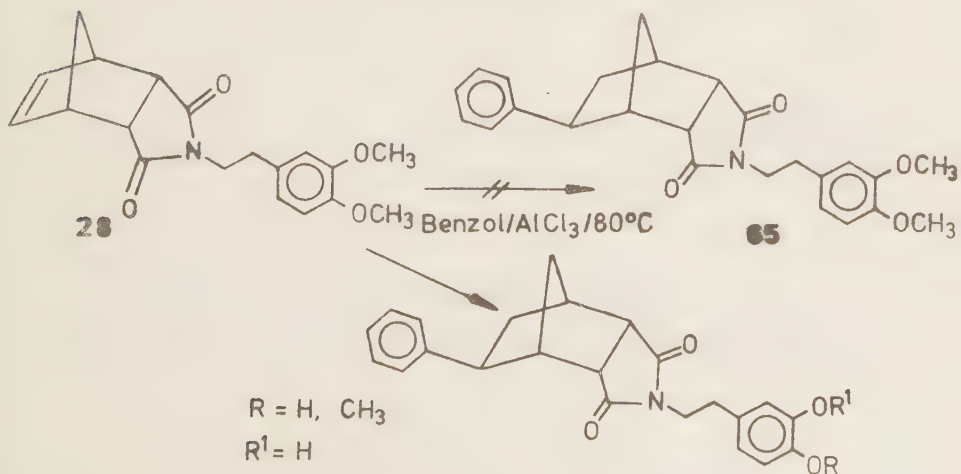
Tabelle 27: ¹H-NMR Daten von 57 (δ/ppm) (CDCl₃)

Neben dem Molpeak zeigt **57** im Massenspektrum die gleichen Fragmente wie **28**.

GRAY und HEITMEIER⁶⁸⁾ zeigten an epoxidierten Imidderivaten mit gleichem Ringsystem, daß eine weitere Umsetzung an der Epoxifunktion überhaupt nicht stattfindet oder zu unerwünschten Ringumlagerungen führt. Aus diesem Grund und wegen der für größeren präparative Substanzmengen ungeeigneten Aufarbeitungsmethode und Ausbeute wurde der Syntheseweg nach *Reaktionsschema 2.4.A* nicht weiter verfolgt.

2.4.2. Umsetzung von 28 durch FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion

Analog der Methode von SCHEFCZIK⁶⁶⁾ sollte in siedendem Benzol unter Zusatz von trockenem Aluminiumtrichlorid des Imid **28** zu **65** umgesetzt werden. Wie Übersichtsspektren zeigten, wurde dabei nicht nur in 5-Stellung ein Phenylring eingeführt, sondern gleichzeitig ein Teil der Methoxygruppen gespalten.

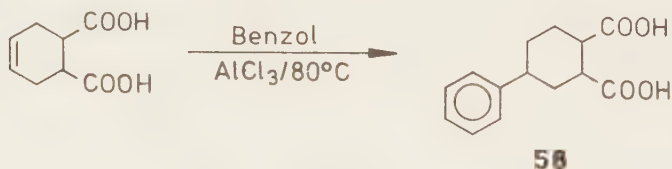


Es entstand ein Gemisch von Verbindungen, bei denen eine oder beide Methoxygruppen zum Phenol gespalten waren. Bei Variation der Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und Menge des Katalysators konnte nie ein einheitliches Reaktionsprodukt erzielt werden. Ebenso mißlang der Versuch, das Reaktionsgemisch zu trennen, da sich die Substanzen bei der Aufarbeitung zersetzten.

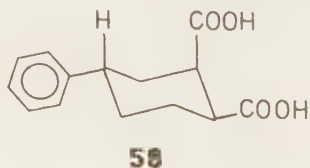
So mußte der etwas längere Weg über die Dicarbonsäuren gewählt werden.

2.4.3. Synthese von 58 - 60 durch FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion mit ungesättigten Dicarbonsäuren

Die Umsetzung von 4-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäure mit Aluminiumtrichlorid in siedendem Benzol zu **58** gelang SCHEFCZIK⁶⁶⁾ mit quantitativer Ausbeute.



SUGITA und TAMURA⁶⁹⁾ fanden, daß es sich bei **58** um *trans*-4-Phenyl-cyclohexan-*cis*-1,2-dicarbonsäure handelt.



Die beiden Strukturisomeren *cis-endo-* und *cis-exo-*Bicyclo-[2.2.1.]hept-5-en-2,3-dicarbonsäuren wurden nach diesem Verfahren zu **59** und **60** (Tabelle 28) umgesetzt.

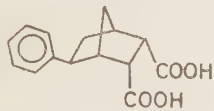
Nr.	R	Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR-Carbonsäure- carbonylbande in cm^{-1} (KBr)	Fp. / $^{\circ}\text{C}$
59		$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 260	1690	166
60		$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 260	1690	171

Tabelle 28

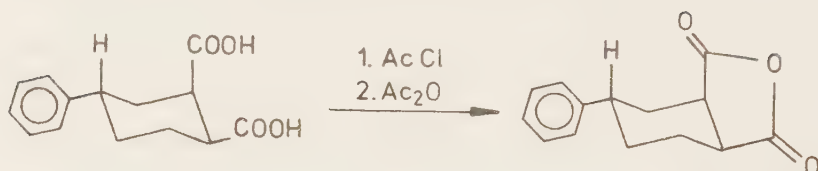
Die IR-Spektren von **59** und **60** zeigen neben der starken Bande der C=O-Valenzschwingung bei 1690 cm^{-1} schwach bis mittelstarke Aromatenabsorptionen zwischen 1500 und 1600 cm^{-1} .

Die ^1H -NMR- und Massen-Spektren von **59** und **60** werden im folgenden Kapitel diskutiert.

2.4.4. Darstellung der Anhydride **61** - **63**

Die Dicarbonsäure **58** wurde von SUGITA und TAMURA⁶⁹⁾ in siedendem

Acetylchlorid oder Acetanhydrid zu **61** umgesetzt.



Die in *Tabelle 29* aufgeführten Anhydride **62** und **63** wurden ebenfalls auf diese Weise dargestellt. Sie konnten aber auch einfacher durch trockene Destillation der Säuren **59** bzw. **60** am Kugelrohr unter vermindertem Druck (0.05 Torr) hergestellt werden. Zwischen 150 und 180 °C ging das saubere Anhydrid über, welches ohne weitere Reinigung in allen physikalisch-chemischen Daten mit den Anhydriden übereinstimmten, welche nach der oben genannten Methode dargestellt wurden. Erhitzte man die Anhydride **62** bzw. **63** mit H₂O zum Sieden, so kristallisierten beim Erkalten die Dicarbonsäuren **59** bzw. **60** wieder aus.

Nr.		Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR-Anhydridcar- bonylbanden in cm ⁻¹ (KBr)	Fp. / °C
62		C ₁₅ H ₁₄ O ₃ 242	1770 1850	109-110
63		C ₁₅ H ₁₄ O ₃ 242	1770 1850	102-103

Tabelle 29

Abbildung 15 zeigt stellvertretend für die Anhydride das IR-Spektrum von **63**.

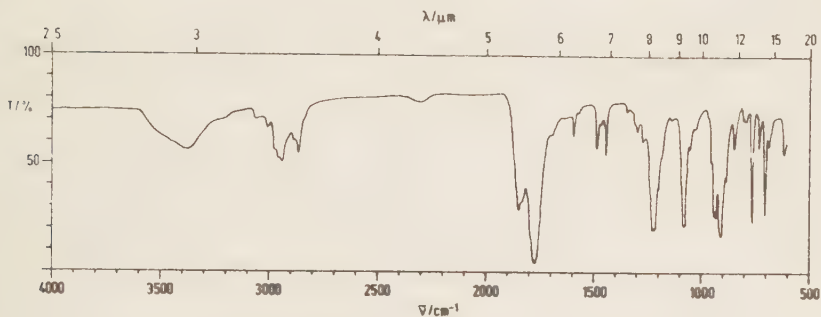


Abbildung 15: IR-Spektrum von **63** in KBr

Die Banden bei 1770 und 1850 cm^{-1} entsprechen den C=O-Valenzschwingungen von Fünfring-anhydriden, wie sie auch für Bernsteinsäureanhydrid gefunden wurden⁷⁰⁾. Die drei schwächeren Absorptionen bei 1440, 1480 und 1590 cm^{-1} sind C=C-Valenzschwingungen des Aromaten.

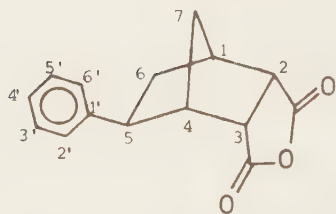
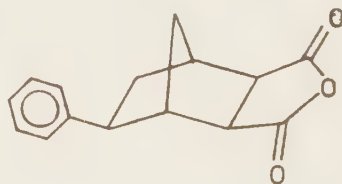
Um den genauen Stickstoff-Aromaten-Abstand bestimmen zu können, war es von großer Bedeutung, die Stellung des Phenylrings in 5-Position zu klären, weil der Phenylring *endo*- oder *exo*-ständig sein kann.

Mit Hilfe der ^{13}C -NMR-Spektren konnte untersucht werden, ob es sich nur um ein Derivat handelt oder evtl. ein Gemisch von beiden möglichen Derivaten vorliegt. Aufgrund der besseren

Löslichkeit wurden die ^{13}C -NMR-Spektren der Anhydride **62** und **63** (Abbildung 16 und Abbildung 17) gemessen. Die Daten sind in Tabelle 30 zusammengefaßt.

Nr. Kohlenstoffatom	62	63	Aufspaltung im off-resonance-Spektrum
C=O	171.6	172.5	s
C-1'	143.8	143.7	s
C-3', C-5'	128.6	128.6	d
C-2', C-6'	126.8	126.8	d
C-4'	126.4	126.4	d
C*-3	50.2	49.8	d
C*-2	49.4	48.8	d
C*-4	46.4	46.6	d
C*-5	42.2	44.9	d
C*-1	40.6	41.4	d
C ⁺ -7	39.8	31.9	t
C ⁺ -6	33.2	36.0	t

Tabelle 30: ^{13}C -NMR-Daten von **62** und **63** (δ/ppm) (CDCl_3)
Die Zuordnung der mit Index * und + gekennzeichneten C-Atome ist jeweils untereinander austauschbar.

**62****63**

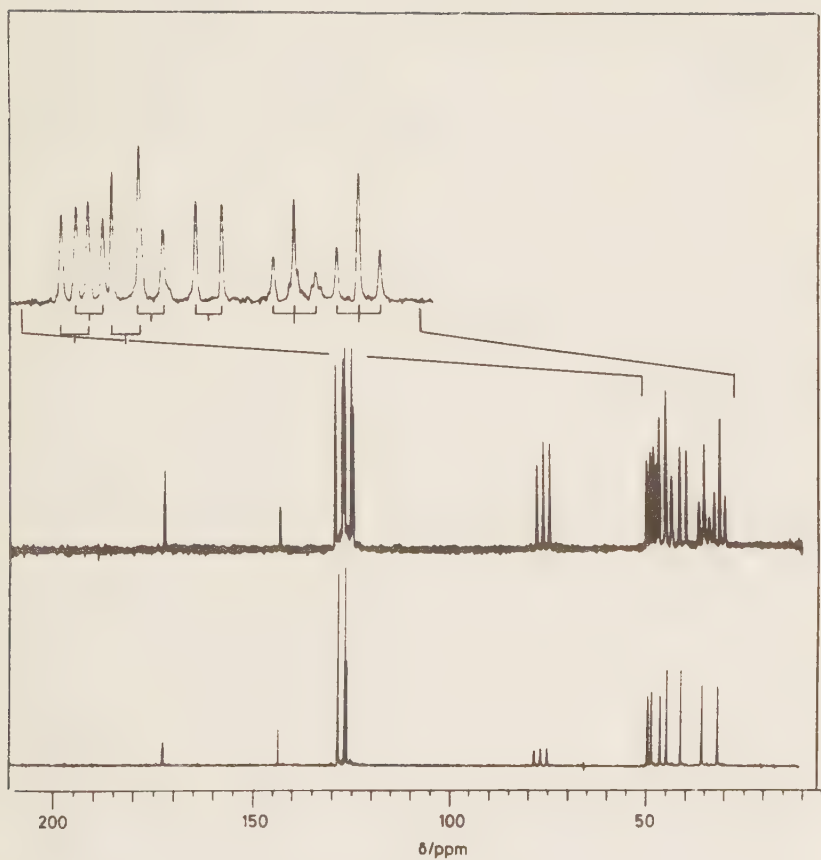


Abbildung 16/17: ^{13}C -NMR-Spektrum von **63** in CDCl_3 (20 MHz)

unten: breitbandentkoppelt

oben : "off resonance" entkoppelt

Anhand der Anzahl der Signale ergab sich, daß es sich jeweils um nur eine Ausrichtung handeln konnte. Bei einem Gemisch hätte es bis zur doppelten Anzahl von Signalen kommen müssen, da insbesondere die Kohlenstoffatome im Aliphatenbereich bei *endo*- oder *exo*-Stellung des Phenylringes unterschiedliche chemische Verschiebungen zeigen müssen.

Die Zuordnung der Signale des Aromaten und der Carbonylgruppen gelang durch Literaturvergleich⁷¹⁾.

Da die Moleküle unsymmetrisch sind, zeigen die Kohlenstoffe C-1 - C-7 alle eine andere chemische Verschiebung. Durch das off-resonance-Spektrum konnten die zwei sekundären Kohlenstoffatome von den fünf tertiären Kohlenstoffatomen unterschieden werden. Der Kohlenstoff C-7 liegt aus sterischen Gründen bei *endo*-ständiger Anhydridgruppe (62) bei weit tieferem Feld als bei *exo*-ständiger Anhydridgruppe (63). Für den Kohlenstoff C-6 muß es umgekehrt sein (vergleiche ^{13}C -NMR-Spektren von 28 und 29, Seite 35). Die gleiche Differenz in der chemischen Verschiebung wie für C-6 muß auch für C-5 auftreten, da der Abstand zu der Anhydridgruppe jeweils bei beiden Atomen gleich ist. Für die Zuordnung in Tabelle 30 trifft das zu. Bei den restlichen vier tertiären Kohlenstoffen einer Verbindung muß die chemische Verschiebung von C-2 und C-3 sehr ähnlich sein, während sie zwischen C-1 und C-4 aufgrund der Stellung zum Aromaten stärker differiert. Alle vier Kohlenstoffatome sollten auch durch die Stellung der *endo*- oder *exo*-ständigen Anhydrid-

gruppe nur wenig verschoben werden. Damit ist die in *abelle* 30 getroffene Zuordnung die wahrscheinlichste, kann aber wegen der zu geringen Zahl an Vergleichsspektren nicht als absolut gesichert gelten. Daher sind die in der Tabelle mit gleichem Index versehenen Kohlenstoffatome des Bicyclus in der Zuordnung untereinander austauschbar.

Mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektren konnte nun untersucht werden, ob der Phenylring in *endo*- oder *exo*-Stellung steht.

Mit Hilfe der Kopplungskonstanten des Protons am C-5 ist das möglich. Ist das Proton 5-H *endo*-ständig so sind die Kopplungskonstanten mit den zwei Protonen in 6-Stellung nach ANET⁷²⁾ sowie FLAUTT und ERDMANN⁷³⁾ gleich groß und liegen bei Phenylsubstitution zwischen 7 und 9 Hz. Die Kopplungskonstante mit dem 4-H beträgt $J_{4,5\text{endo}} = 0$ Hz. Weitere long-range-Kopplungen liegen zwischen 1 - 2 Hz. Daraus folgert für das 5-*endo*-H ein Signal mit der Form eines leicht angespaltenen Triplets^{73,74)}. Steht das Proton in 5-Stellung *exo*-ständig, so liegt die Kopplungskonstante mit dem 4-H bei $J_{4,5\text{exo}} = 2 - 4.5$ Hz^{49,73)}, während die anderen Kopplungskonstanten gleich groß bleiben wie bei *endo*-Stellung. So ergibt sich für 5-*exo*-H ein Signal, welches die Form eines nicht aufgelösten Multipletts zeigt⁷⁴⁾. Damit ist die Stellung des Phenylringes durch die Kopplungskonstanten bzw. die Form des Signals in 5-Stellung zu ermitteln. Die Daten der ^1H -NMR-Spektren (60 MHz) der Verbindungen **59**, **60**, **62** und **63** sind in den Tabellen 31 und 32 zusammengefaßt.

Nr.	aromat. H	COOH	Protonen am			
			C-5	C-2 u. C-3	C-1 u. C-4	C-6 u. C-7
59	7.25 s (br)(5)	11.5-12.2 s (br)(2)	3.5 t (1)	2.95 m (2)	2.5 m (2)	1.2 - 2.2 m (4)
60	7.25 s (br)(5)	10.8-12.2 br (2)	2.3 - 3.05 m (5)			1.2-2.2 m (4)

Tab 31: ^1H -NMR-Daten von **59** und **60** (δ/ppm) (D_6 DMSO)

Nr.	aromat. H	Protonen am						
		C-5	C-1	C-4	C-2	C-3	C-6	C-7
62	7.25 m (5)	2.8 - 3.2 m (3)			3.5 m (2)		1.35- 2.1 m (4)	
63	7.25 m (5)	2.7 - 3.2 m (5)					1.05-2.0 m (4)	

Tabelle 32: ^1H -NMR-Daten von **62** und **63** (δ/ppm) (CDCl_3)

Das Signal des Protons in 5-Stellung ist bei **60**, **62** und **63** durch die Multipletts der Protonen in 1-4-Stellung überlagert, während die Protonen am C-6 und C-7 als Multipletts zwischen 1.0 und 2.2 ppm aufspalten. Nur bei **59** wird das Proton in 5-Stellung isoliert als Triplet bei 3.5 ppm registriert (Abbildung 18), da es im Deshieldingbereich der Carbonylgruppe liegt. Dieses ist nur bei **59** möglich, da die Carbonylgruppe *endo*-ständig und frei drehbar sein muß.

Die Kopplungskonstanten des Tripletts betragen zweimal 7.5 Hz. Das Signal ist durch weiterer long-range-Kopplungen leicht angespalten. Aufgrund der Kopplungskonstanten, der Form sowie

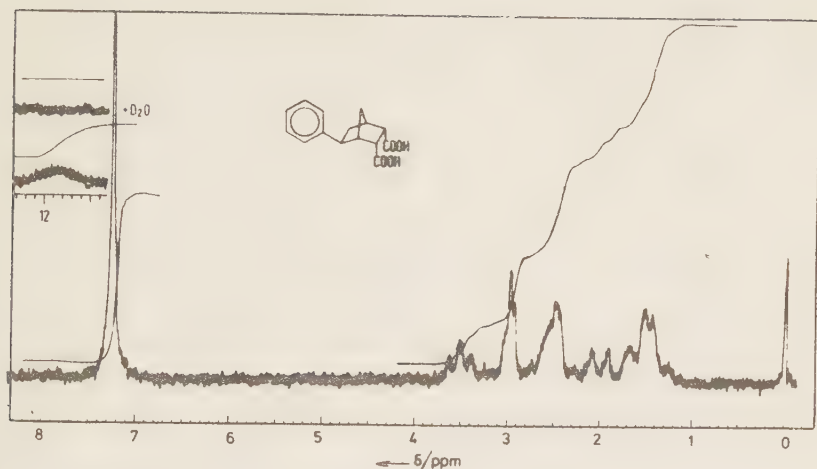


Abbildung 18: ^1H -NMR-Spektrum von **59** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)

der Lage des Signals muß das Proton in *endo*-Stellung stehen. Das bedeutet, daß der Phenylring bei **59** wie auch bei **62** *exo*-ständig sein muß. Bei **62** bestätigt zusätzlich ein 270 MHz- ^1H -NMR-Spektrum die formulierte Struktur.

Mit Hilfe eines 270 MHz- ^1H -NMR-Spektrums von **63** (Abbildung 19) wurde die Stellung des Phenylringes auch für die in 2- und 3-Stellung *exo*-substituierten Verbindungen geklärt.

Die fünf aromatischen Protonen werden als Multiplett bei 7.18 - 7.37 ppm aufgespalten. Die Protonen am C-7 werden als AB-Spek-

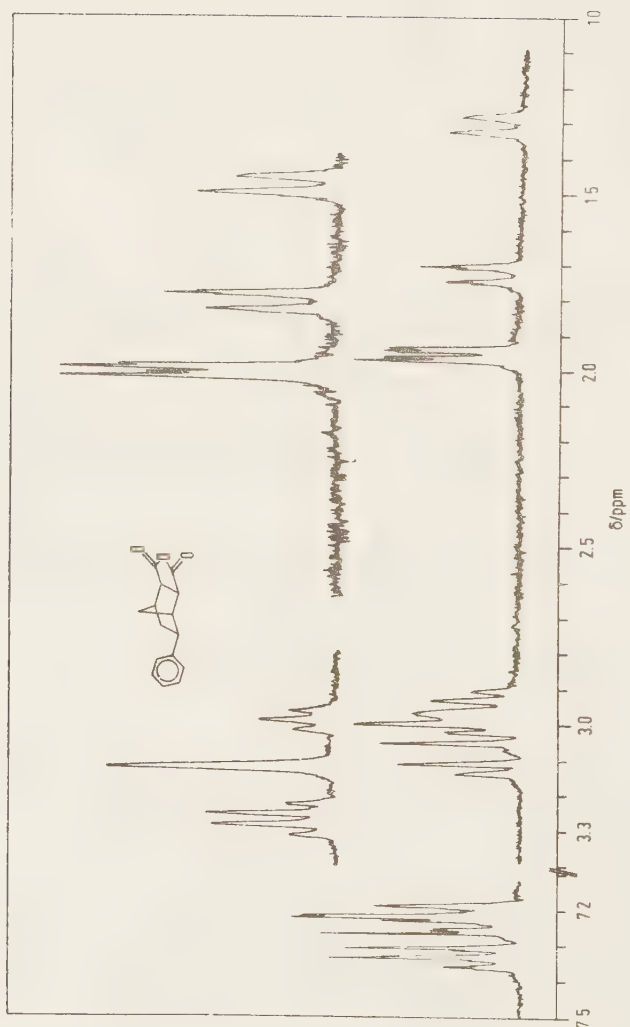


Abbildung 19 (unten): ^1H -NMR-Spektrum von **63** in CDCl_3 (270 MHz)

Abbildung 20 (oben): ^1H -NMR-Spektrum von **63** (Bereich 1.4 - 3.4 ppm) in CDCl_3 + Eu(fod) $_3$ (Bereich 1.4 - 2.6 ppm mit doppelter Intensität)

trum bei 1.31 und 1.73 ppm registriert. Die Kopplungskonstante beträgt $J_{AB} = 12$ Hz. Das Signal bei 1.95 ppm ist den Protonen am C-6 zugeordnet. Die restlichen Signale der Protonen am C-1 - C-5 überlagern sich als Multiplett bei 2.9 - 3.2 ppm. Durch Zugabe von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ werden die Signale unterschiedlich verschoben (Abbildung 20).

Der rechte Teil des AB-Spektrums der Protonen am C-7 wird stärker zu tieferem Feld verschoben und ist damit dem Proton der Methylengruppe zuzuordnen, welches der Anhydridgruppe näher steht. Das Multiplett ist nun eindeutig aufgespalten. Die Protonen am C-2 und C-3 werden am weitesten zu tiefem Feld verschoben und zeigen zwei Dubletts (AB-Spektrum, $J_{2,3} = 7.5$ Hz). Die Protonen in 1- und 4-Stellung werden als breites Singulett registriert. Das Signal der Protonen am C-5 wird, wie auch das Signal der Protonen am C-6, durch $\text{Eu}(\text{fod})_3$ am wenigsten verschoben. Das 5-H zeigt zwei Kopplungen von $J = 7.5$ Hz und spaltet als Triplet auf. Es muß somit in *endo*-Stellung stehen^{73,74)}, womit die *exo*-Stellung des Phenylringes auch für die Verbindungen **63** und **60** bewiesen ist.

Die Dicarbonsäuren zeigen den gleichen massenspektrometrischen Abbau wie ihre Anhydride, da bei heißer Ionenquelle sofort H_2O abgespalten wird⁷⁵⁾. Der Abbau der Verbindungen **59**, **60**, **62** und **63** ist in Schema 8 formuliert.

Durch Abspaltung von CO und CO_2 wird das Fragment m/e 170 gebildet⁷⁶⁾ (Abbaupfad E), welches durch RDA-Spaltung zu den Ionen

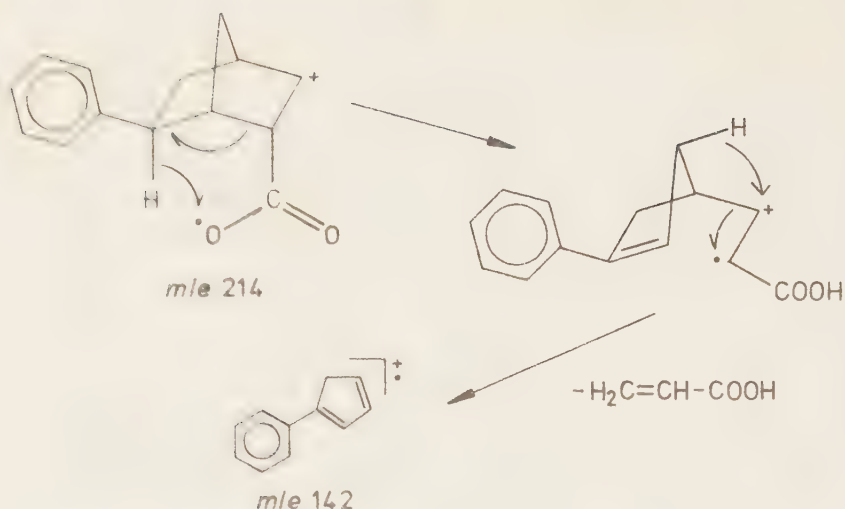
m/e 66 und m/e 104 zerfällt (Abbaueweg F1/2). Das aus dem Molekülion durch CO-Eliminierung entstandene Fragment m/e 214 (Abbaueweg A) spaltet nach H-Wanderung die Masse 45 ab, welche der Carboxylgruppe entspricht⁷⁶⁾ (Abbaueweg B). Dieser Abbau ist durch den metastabilen Peak bei $m^* = 133.5$ gesichert. Als weiteren Abbaubeobachtet man das Fragment m/e 142, welches aus dem Ion m/e 214 entsteht (Abbaueweg C, $m^* = 94.2$). Wie aus *Tabelle 33* hervorgeht, werden die Fragmente durch den Abbauewege A und C bei *endo*-Stellung der Carboxylgruppe mit weit größerer Intensität registriert, als bei *exo*-Stellung.

Nr.	m/e (Weg)	214 (A)	169 (B)	142 (C)	91 (D)	170 (E)	104 (F1)	66 (F2)
59	rel. %	91	32	100	32	9	86	36
60	rel. %	14	18	23	27	10	100	49
62	rel. %	95	34	78	32	12	100	42
63	rel. %	16	18	18	28	10	100	30

Tabelle 33: Die relative Intensität der wichtigsten Fragmente der Verbindungen **59**, **60**, **62** und **63**

Eine plausible Erklärung ergibt sich durch folgenden Abbaumechanismus:

Das Fragment m/e 214 spaltet durch McLafferty-Umlagerung den Ring auf und eliminiert nach H-Wanderung die Masse $\Delta m = 72$ ($H_2C=CH-COOH$), wodurch das Phenylcyclopentadien-Kation m/e 142 entsteht.



Bei *exo*-Stellung der Carboxyl-Gruppe ist die McLafferty-Umlagerung nicht begünstigt.

Das Fragment *m/e* 142 wird anschließend durch Umlagerung zum Tropylium-Ion *m/e* 91 ($m^* = 58.3$) abgebaut.

Als Beispiel für die diskutierten massenspektrometrischen Abbaufen von 59, 60, 62 und 63 ist das Massenspektrum von 62 (Abbildung 21) abgebildet.

Durch IR-, ^{13}C -NMR-, ^1H -NMR- und Massen-Spektren sind die Strukturen von 59, 60, 62 und 63 gestützt und können als gesichert angenommen werden.

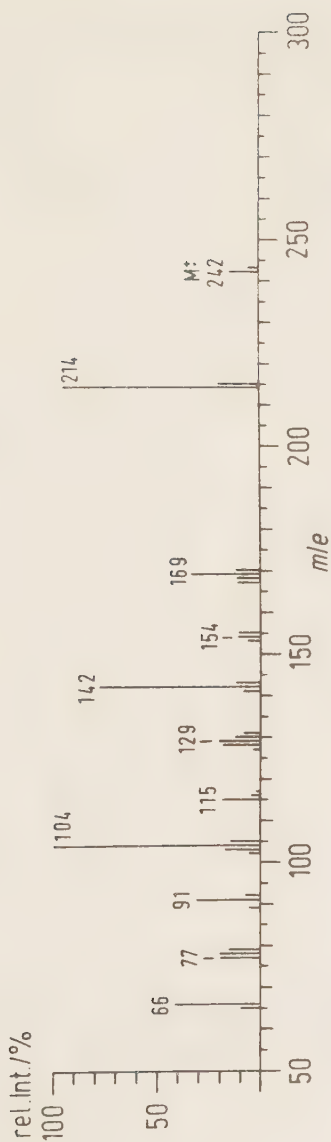


Abbildung 21: Massenspektrum vom **62**

2.4.5. Synthese der Imide 64 - 66

Die Imide **64** - **66** (*Tabelle 34*) wurden durch den üblichen Syntheseweg (Kapitel 2.2.1., Seite 26) aus den Anhydriden **61** - **63** und Homoveratrylamin dargestellt.

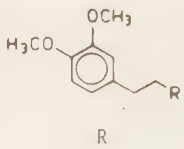
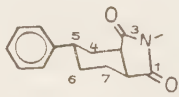
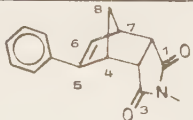
Nr.		Summenformel	IR-Imidbanden	Fp. / °C
		Mol.-Masse (ms)	in cm ⁻¹ (CHCl ₃)	
64		C ₂₄ H ₂₇ NO ₄ 393	1685 1760	84 - 85
65		C ₂₅ H ₂₇ NO ₄ 405	1680 1755	117
66		C ₂₅ H ₂₇ NO ₄ 405	1680 1755	132

Tabelle 34

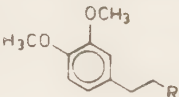
Die IR-, ¹H-NMR- (*Tabelle 35*) und Massen-Spektren (vergleiche *Schema 4*, Seite 38) entsprachen den formulierten Strukturen.

Nr.	aromat. H	OCH ₃	N-CH ₂	CH ₂ -Ar	Protonen des Heterocyclus am						Aromat
					C-5	C-3α	C-7α	C-4	C-7	C-6	
64	6.8 s (3)	3.85 s (3)	3.8	2.95	1.0 - 2.9 m (flach) (9)						7.25 m (5)
		3.90 s (3)	m (2)	-							
65	6.8 m (3)	3.75 s (3)	3.85	2.35 - 3.2 m (7)						7.25 m (5)	
		3.87 s (3)	m (2)								1.3 - 2.0 m (4)
66	6.75 s (3)	3.82 s (3)	3.8	2.6 - 3.1 m (7)						7.2 s (br) (5)	
		3.86 s (3)	m (2)								1.9 m (2)

Tabelle 35: ¹H-NMR-Daten von **64** - **66** (δ/ppm) (CDCl₃)

2.4.6. Reduktion der Imide 64 - 66

Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther (vergleiche Kapitel 2.2.2., Seite 40) gelang die Darstellung der Verbindungen **67 - 69** (Tabelle 36).

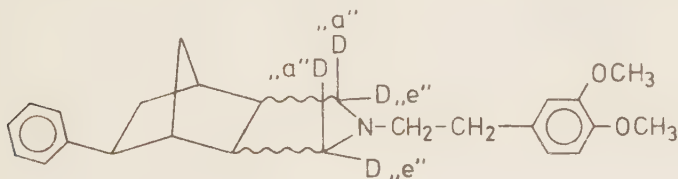
Nr.	 R	Abstand in Å *	Summenformel Mol.-Masse (ms)	Fp. / °C
67		6.0-6.9	C ₂₄ H ₃₁ NO ₂ · HCl 365 (Base)	78 (Base) 207 (HCl-Salz)
68		6.3	C ₂₅ H ₃₁ NO ₂ · HCl 377 (Base)	55 (Base) 229 (HCl-Salz)
69		7.3	C ₂₅ H ₃₁ NO ₂ · HCl 377 (Base)	74 (Base) 219 (HCl-Salz)

* Der Abstand vom Stickstoffatom zum Zentrum des Phenylringes am Heterocyclus wurde mit Hilfe von DREIDING-MODELLEN näherungsweise ermittelt.

Tabelle 36

Die ^1H -NMR-Daten sind in *Tabelle 37* zusammengefaßt.

Um die Lage der Protonen in 1- und 3-Stellung von **68** und **69** zu ermitteln, wurden die analogen deuterierten Verbindungen **68a** und **69a** synthetisiert.



68a/69a

Durch das Fehlen der Signale im ^1H -NMR-Spektrum konnte die Lage der Protonen in 1- und 3-Stellung indirekt bestimmt werden. Die chemische Verschiebung ist näherungsweise in *Tabelle 38* aufgeführt.

Nr.	1,3-H _{"axial"} (a)	1,3-H _{"äquatorial"} (e)
68	2.20	3.0
69	2.25	3.05

Tabelle 38

Die Differenz in der chemischen Verschiebung der "axial"- und "äquatorial"-stehenden Protonen beträgt sowohl bei der *endo*-**68**- als auch *exo*-**69**-3 α ,7 α -substituierten Verbindung $\Delta\delta \approx 0.8$ ppm.

Nr.	N-CH ₂ -CH ₂ -Ar	Protonen des Heterocyclus am						Aromat
		C-1,3 "e"	C-5	C-1,3 "a"	C-3α,7α	C-4,7	C-6	
67	2.8 s (4)	2.4 - 3.15 m (5)		1.3 - 2.05 m (8)				7.25 s (5)
68	2.75 s (br) (4)	3.0 m (dd) (2)	3.25 m (1)	1.15 - 2.6 m (10)				7.2 s (br) (5)
69/70	2.7 s (br) (4)	3.05 m (2)	2.8 m (1)	1.2 - 2.5 m (10)				7.2 s (br) (5)

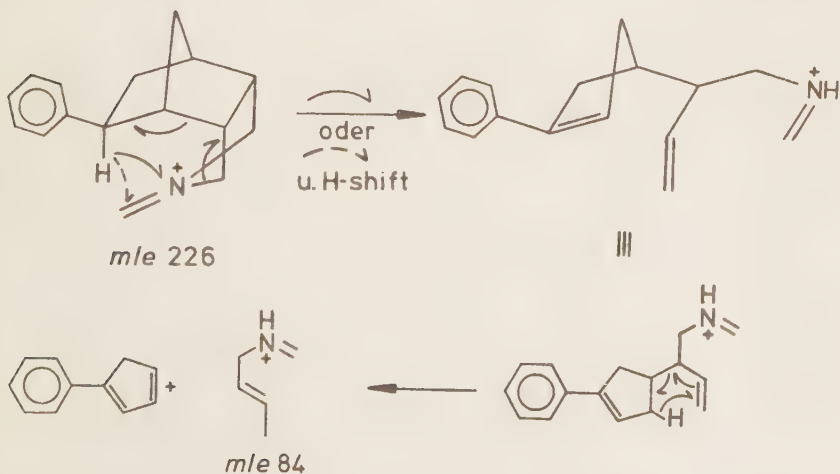
67-69	aromat. H	OCH ₃
	6.8 s (3)	3.8-3.85 s (6)
70	aromat. H	OOCCH ₃
	7.1 s (3)	2.3 s (6)

Tabelle 37: ¹H-NMR-Daten von **67** - **70** (δ/ppm) (CDCl₃)

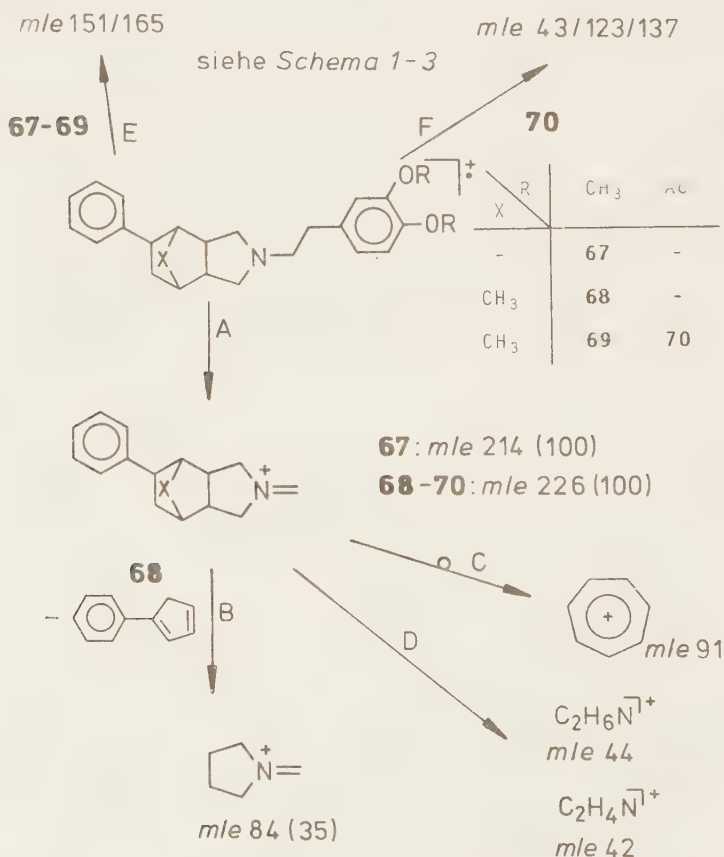
Damit ist die Differenz in der chemischen Verschiebung der Protonen in 1- und 3-Stellung bei **34**, **68** und **69** mit $\Delta\delta \approx 0.75 - 0.80$ ppm etwa gleich groß, da nur die Ausrichtung der Protonen am Ring sowie die Stellung zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs⁵⁷⁻⁵⁹⁾ die relative chemische Verschiebung beeinflussen (vergleiche Kapitel 2.2.2., Seite 45).

Die Massenspektren (*Schema 9*) zeigen neben den üblichen Fragmentierungen (Abbauweg A und E) das Tropyliumion m/e 91 (Abbauweg C) und die stickstoffhaltigen Ionen m/e 44 und m/e 42 (Abbauweg D). Nur bei der Verbindung **68** tritt ein Fragment m/e 84 mit einer relativen Intensität von 35 % auf. Es entsteht aus dem Fragment der Oniumspaltung m/e 226 durch Eliminierung von Phenylcyclopentadien ($m^* = 31.2$).

Folgender Mechanismus ist für diese Fragmentierung plausibel:



Durch H-Wanderung unter Ringöffnung und anschließender McLafferty-Umlagerung wird Phenylcyclopentadien abgespalten. Bei **69** ist die so formulierte H-Wanderung aus sterischen Gründen behindert. Die Abbauten werden durch die Massenspektren der deuterierten Verbindungen **67a** - **69a** gestützt.

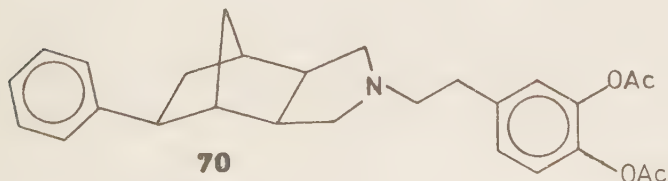


Schema 9: Massenspektrometrischer Abbau der Verbindungen **67** - **70**

2.4.7. Ätherspaltung von **69** und anschließende Acylierung

Aufgrund pharmakologischer Ergebnisse (siehe Pharmakologischer Teil) war nur noch die Synthese des analogen Diacetoxy-Derivates von **69** von Interesse.

Die Darstellung von **70** gelang durch die übliche Umsetzung mit Bortribromid in Methylenchlorid und anschließende Acylierung des Diphenols mit Acetanhydrid (siehe Kapitel 2.1.3., Seite 22).



Das IR-Spektrum zeigte die Estercarbonylbande bei 1760 cm^{-1} . Die ^1H -NMR-Daten (Tabelle 37) und der massenspektrometrische Abbau (Schema 9) entsprachen neben der Elementaranalyse der formulierten Struktur.

3. PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

3.1. MAUS-SCREEN AUF WIRKUNG AM NERVENSYSTEM

Die Substanzen **17 - 26, 28, 32, 36, 37, 43, 45, 46, 49 - 51, 54. 67 - 70** durchliefen einen nach IRWIN⁷⁷⁾ und CAMPBELL⁷⁸⁾ vom DNPP der SCHERING AG BERLIN modifizierten Maus-Screen. Hierbei wurden Tiere nach einem festgelegten Schema beobachtet, das die Möglichkeit gibt, akute Wirkungen am Nervensystem der Maus zu erkennen. Dabei zeigten die einzelnen Substanzen in Abhängigkeit von der Dosierung eine Reihe von Symptomen, die anhand der Symptomliste des allgemeinen Maus-Screen erfaßt und durch Vergleich mit den Aktivitätsprofilen von Referenzsubstanzen beurteilt werden konnten.

3.1.1. Material und Methode

Versuchstiere

Es wurden NMRI-Mäuse (♀, ♂) mit einem Gewicht von 20 - 25 g verwendet. Pro Screenabschnitt, Dosisgruppe und Leerwert wurden drei Tiere eingesetzt.

Substanzeinsatz

Sämtliche Substanzen wurden in einer 10proz. Lösung Cremofor EL (BASF) in 0.9proz. NaCl-Lösung und mit einem Injektionsvolumen von 10 ml / 100 g Körpergewicht i.p. verabreicht. Die Kontroll-

tiere erhielten in gleicher Weise die entsprechende Trägerflüssigkeit. Es wurde mit einer Dosis von 800 mg / kg Körpergewicht begonnen und die Dosis dann solange halbiert, bis keine Wirkung im Vergleich mit den Kontrollen mehr feststellbar war.

Methode

Die Prüfung erfolgte im Zeitraum unmittelbar nach Substanzgabe bis zu 30 min, dann zu 4 h und 24 h nach Verabreichung.

Der Maus-Screen I - VI (*Tabelle 38*) ist ein aus sechs voneinander unabhängigen Tests bestehendes Verfahren zur Erfassung einer möglichst großen Zahl unterschiedlicher Effekte nach parenteraler oder enteraler Verabreichung von Prüfsubstanzen an der Maus. Im Abschnitt I wird durch Beobachtung des Verhaltens der Tiere und anhand einer Reihe motorischer, sensorischer und vegetativer Parameter festgestellt, welche Symptome auftreten. Die Abschnitte II - VI umfassen vier pharmakologische Interaktionstests und einen Elektroschocktest. Geprüft wird, ob die durch die jeweilige Substanz ausgelösten spezifischen Wirkungen durch die Prüfsubstanz aufgehoben werden. Im folgenden sei die Prüfung der Parameter erläutert, in denen sich die Substanzen als wirksam erwiesen. Die übrigen geprüften Parameter sind in *Tabelle 38* mit aufgeführt.

M A U S - S C R E E N

I Allgemein

Atmung unregelmäßig	Extremitätenspasmus
Atmung verlangsamt	Motorkoordination beeinträchtigt 1
Unruhe	Motorkoordination beeinträchtigt 2
Tremor	Katalepsie
geträubtes Fell	Exophthalmus
Vokalisation	Ptoxis
Agressivität	starke Ptoxis
Stereotypien	Blepharospasmus
mot. Aktivität gesteigert	Mydriasis
desorientiert	extreme Mydriasis
mot. Aktivität vermindert	Miosis
Bauchlage	Dakryorrhoe
mot. Akt. nur nach Stimulation	extreme Dakryorrhoe
nach Stimulation Vokalisation	Sialorrhoe
nach Stimulation Hyperaktivität	extreme Sialorrhoe
Gang ataktisch	Diarrhoe
Gang stark ataktisch	Haut gerötet
Gang hypoton	Cyanose
Gang flach-breitbeinig	Meatusreflex verstärkt
Gang hochbeinig	Meatusreflex aufgehoben
Entengang	Pupillenreaktion aufgehoben
eingezogene Flanken	Corneareflex aufgehoben
abdominale Spasmen	Stellreflex beeinträchtigt
krampfartige Zuckungen	Stellreflex aufgehoben
clonische Krämpfe	Reaktionszeit verlängert (Cu-Platte)
tonische Krämpfe	Reaktionszeit verlängert (Haffner)
Tonus vermindert	Hypothermie
keine Greifstärke	Hyperthermie
Tonus verstärkt	Tod
Straub	

II Anti-Writhing-Test

III Anti-Morphin-Test

Tonusverstärkung
Straub
Mydriasis
Reaktionszeit verlängert (Cu-Platte)

IV Anti-MES-Test

tonisch
clonisch

V Anti-Metrazol-Test

tonisch
clonisch
Tod

VI Anti-Oxotremorin-Test

Sialorrhoe
Dakryorrhoe
Tremor
Hypothermie

Tabelle 38: Maus-Screen I - VI

Motorik

Die Beeinflussung der Motorik wurde mit einer Modifikation des von VERNIER und Mitarbeiter⁷⁹⁾ beschriebenen Verfahrens untersucht. Dabei wurden die Versuchstiere in die Mitte einer Platte gesetzt und geprüft, ob sie innerhalb einer Minute den Rand der Platte erreichten (zurückgelegte Mindestentfernung 20 cm). War dies nicht der Fall, wurde die motorische Aktivität als vermindert gewertet.

Ganghypotonie

Als hypotoner Gang wurde das Nachziehen der Vorderpfoten, wiederholtes Umknicken und Knöchelgang gewertet.

Tonus

Als verminderter Tonus wurde gewertet, wenn der Tonus der Rumpfmuskulatur gegenüber den Kontrolltieren vermindert war. Flanken und Abdomen waren nachgiebig und leicht eindrückbar.

Motorkoordination

Die Motorkoordination wurde im Sprossentest geprüft. Brauchte das Tier, mit den Vorderpfoten an der unteren Sprosse hängend, mehr als 5 s, um die obere Sprosse zu erreichen, so wurde dies als beeinträchtigte Motorkoordination 1 (mehr als 20 s Motorkoordination 2) gewertet.

Ptoxis

Die Ptoxis der Tiere wurde mit einem Score-System nach RUBIN und Mitarbeiter⁸⁰⁾ bestimmt. Als Ptoxis wurde gewertet, wenn die Augen der Tiere zur Hälfte (Score 2), bis auf einen Spalt (Score 3) oder völlig geschlossen waren (Score 4). Waren sie weniger als die Hälfte geschlossen oder völlig geöffnet (Score 0), wurde dies als negativ gewertet. Jeweils 15 s vor Beurteilung wurden die Tiere durch Fallenlassen aus 10 cm Höhe stimuliert.

Körpertemperatur

Die Körpertemperatur wurde mit einem Universalthermometer/Ellab TE 3, dessen Thermosonde (RM 6) 5 mm weit in das Rectum eingeführt und dort 20 s belassen wurde, gemessen.

Anti-Writhing-Test

Dieser Test wurde modifiziert nach SIEGMUND⁸¹⁾ in folgender Weise durchgeführt. 30 min nach s.c. Applikation der Prüfsubstanz und 7 min nach i.p. Injektion von PPC (2-Phenyl-1,4-benzochinon) wurde an den Versuchstieren durch Beobachtung ermittelt, wie viele "writhes" (d.h. charakteristische wellenförmige, über die Bauchwand laufende, langsame Kontraktionen mit Ventralkrümmungen der Wirbelsäule) innerhalb 1 min auftraten. Als Wirkung der Prüfsubstanz wurde eine völlige Aufhebung der "writhes" in diesem Zeitraum gewertet.

Anti-Morphin-Test

Gleichzeitig mit Verabreichung der Prüfsubstanz wurde Morphin-sulfat (8.85 mg / kg) s.c. injiziert. Wurden die durch Morphin induzierten Symptome Tonusverstärkung, Straub-Reaktion und Mydriasis durch die Prüfsubstanz gegenüber den Kontrollen aufgehoben, so wurde dies als Wirkung gewertet.

Anti-M.E.S.-Test (maximal elektroshock seizure)

In diesem Test nach SWINYARD und Mitarbeiter⁸²⁾ wurde als Wirkung gewertet, wenn 30 min nach Applikation der Prüfsubstanzen durch den transcornealen Elektroschock im Gegensatz zu den Kontrolltieren innerhalb von 5 s p.a. kein tonischer und innerhalb von 30 s kein clonischer Krampf ausgelöst wurde.

Anti-Metrazol-Test

30 min nach Verabreichung der Prüfsubstanz wird Pentetrazol (200 mg / kg) s.c. injiziert. Traten innerhalb von 15 min die durch Pentetrazol induzierten tonischen Krämpfe oder clonischen Konvulsien nicht auf oder überlebten die Tiere diesen Zeitraum gegenüber den Kontrollen, so wurde dies als Wirkung gewertet.

Anti-Oxotremorin-Test (modifiziert nach EVERETT und Mitarb.⁸³⁾)

Gleichzeitig mit der Prüfsubstanz wurde Oxotremorin-sesquifumarat (0.2 mg / kg) s.c. injiziert. Als Wirkung wurde gewertet, wenn im Gegensatz zu den Kontrolltieren kein verstärkter Speichelfluß (Sialorrhoe), kein verstärkter Tränenfluß (Dakryorrhoe), kein Tremor oder keine Hypothermie auftraten.

3.2. PRIMÄRSREEN

Die Substanzen 33, 34, 35, 47, 48, 52 und 53 wurden in einem gegenüber dem Maus-Screen verkürzten Screen auf ihre Wirkung auf das Nervensystem untersucht.

Hierbei erhielten jeweils vier Mäuse (siehe Maus-Screen) sowie vier Ratten (Wistar, 90 - 110 g, ♀, ♂) eine Gabe von 50 mg / kg Körpergewicht Prüfsubstanz i.p. Die Tiere wurden nach den im Maus-Screen Teil I aufgeführten Parametern beobachtet und untersucht, wobei die Werte für die Ratten entsprechend angepaßt wurden. Die Tiere wurden unmittelbar nach Substanzgabe bis zu 30 min, dann zu 2 h und 5 h nach Verabreichung geprüft. Die Ermittlung der geringsten wirksamen Dosis bis zur tödlichen Dosis war so nicht möglich. Bei auffälligen Wirkungen wäre die Prüfsubstanz im Maus-Screen I - VI weitergehend untersucht worden.

3.3. ERGEBNISSE DES MAUS-SCREEN UND DES PRIMÄRSREENS

Die Screenbefunde sind in *Tabelle 39* zusammengefaßt, wobei nur die Wirkungsbreite, die wirksame Dosierung und das allgemeine Wirkungsbild aufgeführt sind.

Die Wirkungsbreite gibt an, wie oft die höchste wirksame, aber nicht letale Dosis halbiert, die Wirkung aber dennoch beobachtet werden kann. Drei Tiere wurden pro Dosis eingesetzt.

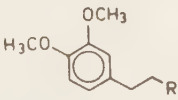
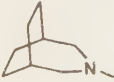
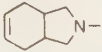
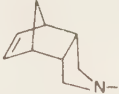
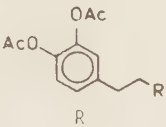
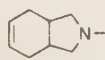
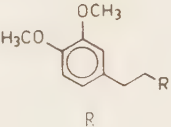
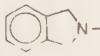
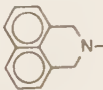
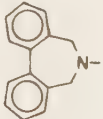
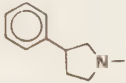
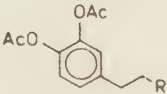
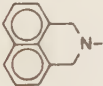
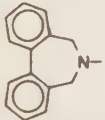
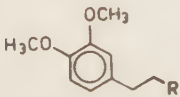
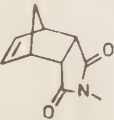
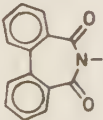
Nr.	 R	Wirkungs- breite	Wirkdosierung	Wirkungsbild
17		3.5	6.25- <u>25</u> - <u>200</u>	veg. Stimulation zentr. Depression
18		2.5	50- <u>100</u> - <u>400</u>	Intoxikation unter Zeichen zentr. Depr. Tremor, Krämpfe
19		2	<u>50</u> - <u>200</u>	Intox. unter Zei- chen zentr. Depres. Tremor, Krämpfe
20		1.5	50- <u>100</u> - <u>200</u>	Intox. unter Zei- chen zentr. Depres.
21		2.5	50- <u>100</u> - <u>400</u>	Intox. unter Zei- chen zentr. Depres. Krämpfe
32		1.5	25 - <u>50</u> - <u>100</u>	Intox. unter Zei- chen zentr. Depres. Krämpfe
33		-	Primärscreen	Maus: Sedation Ratte: -
34		-	Primärscreen	Maus: Tod Ratte: zentr. Depres., Tremor

Tabelle 39: Screenergebnisse

Nr.		Wirkungs- breite	Wirkdosierung	Wirkungsbild
22		2.5	25- <u>50</u> -200	Zentr. anticho- linierge Wirkung
23		0	<u>200</u>	Intox. unter Zei- chen zentr. Depres. Krämpfe
24		1.5	25- <u>100</u> -200	Intox. unter Zei- chen zentr. Depres. Krämpfe
25		1.5	50- <u>100</u> -200	Intox. unter Zei- chen zentr. Depres.
26		1	<u>100</u> -200	Intox. unter Zei- chen zentr. Depres.
35		-	Primärscreen	Maus: angedeutete sed. W. Ratte: vereinzelte Effekte
36		0	<u>200</u>	Intox. mit Stimu- lationszeichen Krämpfe
37		2.5	25- <u>50</u> -200	geringe zentr.-depr. Aktivität

Nr.		Wirkungs- breite	Wirkdosierung	Wirkungsbild
45			> 800	Zeichen zentr. Depres.
46		1.5	25- <u>100-200</u>	Intox. unter Zei- chen zentr. Depres.
47		-	Primärscreen	Maus: o.B. Ratte: Tonusminder.
48		-	Primärscreen	Maus: } vereinzelte Ratte: } Effekte
49		3.5	6.25- <u>25-200</u>	Zeichen zentraler Depression
50		5.5	0.78- <u>1.56-50</u>	Sedierende Wirkung
67		4	<u>6.25-100</u>	Sedierende Wirkung
68		2.5	50- <u>100-400</u>	Sedierende Wirkung Muskelrelax.Wirkung
69		6.5	1.56- <u>3.13-200</u>	Sedierende Wirkung Tonusmind. Wirkung

Nr.	 R	Wirkungs- breite	Wirkdosierung	Wirkungsbild
51		1	<u>200-400</u>	Intox. unter Zeichen zentr. Depres.
52		-	Primärscreen	Maus: } vereinzelte Ratte: } Effekte
53		-	Primärscreen	Maus: o.B. Ratte: vereinzelt Tonusmind.
54		1.5	<u>50-200-400</u>	Depressionszeichen
70		6.5	<u>1.56-3.13-200</u>	Neuroleptikaartige Wirkung
				
28		> 3.5	<u>100-200-1600</u>	Muskelrelaxierende Wirkung
43		0		Keine neuropsychotrope Wirkung

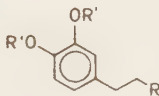
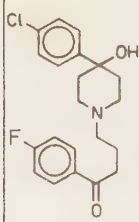
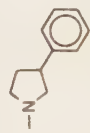
		 R' = CH ₃	 R' = CH ₃	 R' = CH ₃
Substanz Nr.	Haloperidol	50	49	17
Wirkungsbreite	7.5	5.5 5.5	3.5 3.5	3.5
Dosierung	0.2-0.39- 50	0.78-1.56- 50	6.26-25- 200	6.25-25 200
Vermind. motor. Aktivität	7.5	4	2	=
Hypotoner Gang	5	4	3	3
Verminderter Tonus	5.5	5	1.5	1.5
Motorkoordination beeinträchtigt	2.5	1.5	1.5	1.5
Ptoxis	6	5.5	2.5	0.5
Hypothermie	2.5	1.5	2.5	1
Anti-Writhing	1.5	3.5	3.5	2
Anti-Morphin Tonus verstärkt	4.5	4.5	2.5	1
Straub	5.5	2.5	0.5	-
Mydriasis	5	1	1.5	-
Anti-M.E.S.	0.5	clonisch 3	tonisch 0.5	clonisch 1.5
Anti-Metrazol	-	-	-	-
Anti-Oxotremorin	Hypother- mie 1	-	Hypother- mie 1.5	-
Wirkungsmaximum	30 min - 4 h	bis 30 min	bis 30 min	bis 30 min
Besonderheiten				Unruhe 2.5

Tabelle 40: Ergebnisse des Maus-Screen

				
R = Ac	R = CH ₃	R = CH ₃	R = CH ₃	R = Ac
70	69	67	68	37
6.5	6.5	4	2	0.5
1.56-3.13-200	1.56-3.13-200	6.25-100	50-100-400	25-50-200
5	4	4	2	0.5
5	5.5	2.5	2	1.5
2.5	5.5	3.5	2.5	1.5
6	2	1.5	1.5	-
5.5	6.5	4	2.5	2.5
5.5	4.5	2	2.5	0.5
5.5	4	3.5	-	-
4.5 4 -	6.5 4 -	3.5 1.5 -	2.5 1.5 -	nicht geprüft
tonisch 1 clonisch 0.5	tonisch 2 clonisch 3.5	tonisch 1 clonisch 0.5	tonisch 1.5	
tonisch 1.5 clonisch 0.5	tonisch 2.5 clonisch 2	tonisch 1 clonisch 0.5	tonisch 2.5	
Tremor 2.5	Dakryorrhoe 1	Tremor 0.5	Tremor 1	
30 min - 4 h	bis 30 min	bis 30 min	bis 30 min	bis 30 min
Gang ataktisch 5.5, Miosis 4 (1.56-3.13- 6.25-100), Pu- pillenr.neg.4.5	Pupillenre- aktion neg. 3			

Wurde nur an einem Tier das jeweils angegebene Symptom beobachtet, wurde dies als Teilwirkung (0.5) gewertet. Zeigten zwei oder drei Tiere das Symptom, so wurde dies als volle Wirksamkeit angesehen. Als Beispiel sei die Angabe der Wirkungsbreite von **69** erläutert: 6.5 (1.56 - 3.13 - 200) d.h., die Wirkungsbreite beträgt 6.5. In Klammern angegeben sind erstens die geringste Dosierung in mg / kg, bei der eine Teilwirkung beobachtet wurde, zweitens die geringste Dosierung, die volle Wirksamkeit hervorruft (unterstrichen) und drittens die geringste letale Dosis. Da die Letalität fast immer im Bereich von 100 - 400 mg/kg lag, kann mit den Wirkungsbreiten der Substanz argumentiert werden.

Wie aus *Tabelle 39* hervorgeht, zeigen alle Substanzen, welche keinen Aromaten am heterocyclischen Ringsystem besitzen, eine sehr geringe Wirkungsbreite. Das trifft sowohl für die Dimethoxy-Derivate **17 - 21** und **32 - 34** zu als auch für die Diacetoxy-Derivate **22 - 26** und **35 - 37**. Eine geringe Abnahme der Wirkungsbreite dieser Substanzen bei Ringvergrößerung ist erkennbar, jedoch liegen die geringen Unterschiede in den Fehlergrenzen der Untersuchungsmethode.

Die Einführung eines Phenylringes bis zu einem Abstand von ca. 4 Å zum Stickstoffatom (siehe *Tabelle 41*) verbessert die Wirkung der Substanz - gemessen am Parameter Wirkungsbreite - auf das Zentralnervensystem nicht (**45 - 48** und **51 - 54**).

Substanz-Nr.	Abstand in Å
45 / 51	2.8
46 / 52	3.5
47 / 53	3.5 - 3.7
48 / 54	3.7 - 3.8
49	3.5 - 4.4
50	4.4 - 5.0
67	6.0 - 6.9
68	6.3
69 / 70	7.3

Tabelle 41: Der Abstand vom Stickstoffatom zum Zentrum des Phenylringes am Heterocyclus wurde mit Hilfe von DREIDING-Modellen näherungsweise ermittelt.

Erst wenn der Abstand über 4 Å liegt, ist eine deutliche Erhöhung der Wirkungsbreite zu registrieren (50, 69 und 70).

Wie die Ergebnisse zeigen, haben die als potentielle Dopamin-antagonisten synthetisierten Dimethoxy-Derivate nahezu das gleiche Wirkungsbild wie die als potentielle Agonisten synthetisierten Diacetoxy-Derivate. Das stimmt überein mit Untersuchungen von REHSE und FREDRICH^{3a)} an entsprechenden Piperidin- und Piperazin-Derivaten. Daher wurde von den Dimethoxy-Derivaten 49, 50, und 67 - 69 nur noch das analoge Diacetoxy-Derivat 70 der wirksamsten Substanz 69 untersucht und verglichen.

Fast alle Substanzen riefen in unterschiedlichen Dosierungen an der Maus eine Depression zentraler Funktionen hervor, welche sich in verminderter motorischer Aktivität, hypotonen Gangstörungen, Tonusminderung, beeinträchtigter Motorkoordination, Ptosis und Hypothermie ausdrückte. Sie waren zum Teil im Anti-Writhing-Test auf antinocizeptive Wirkung, im Anti-Morphin-Test, im Anti-M.E.S.-Test und Anti-Metrazol-Test auf antikonvulsive Wirkung sowie im Anti-Oxotremorin-Test in einzelnen Parametern wirksam. Ein ähnliches Wirkungsbild findet man bei den neuroleptisch wirkenden Substanzen Chlorpromazin und Haloperidol (siehe *Tabelle 40*) sowie bei den von REHSE und FREDRICH pharmakologisch untersuchten Piperidin-, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin- und Piperazin-Derivaten, von denen die mit einem Phenylrest in 4-Stellung am wirksamsten waren³⁸).

In *Tabelle 40* sind die Substanzen noch einmal aufgeführt, welche sich im Maus-Screen am wirksamsten erwiesen (50, 69 und 70). Sie werden in ihren Einzelwirkungen untereinander sowie mit den Substanzen verglichen, welche die größten Strukturähnlichkeiten aufweisen (17, 49, 37, 67 und 68). Zusätzlich wurde das Neuroleptikum Haloperidol zum Vergleich mit aufgeführt.

Die Verbindung 50 mit einer mittleren Wirksamkeit zeigt eine gegenüber den anderen Verbindungen geringere letale Dosis von 50 mg/kg. Die nicht durch einen Phenylring am Pyrrolidinring substituierte Verbindung 17 zeigt deutlich geringere Aktivität

in den meisten Parametern. Obwohl bei **49** der Stickstoff zwei Kohlenstoffatome vom Aromaten am Heterocyclus entfernt ist wie bei **50**, wirkt die Substanz deutlich schwächer als **50**. Das könnte durch den tatsächlich geringeren Abstand (Stickstoff-Phenylring, siehe *Tabelle 41*) bedingt sein.

Das Dimethoxy-Derivat **69** mit einer mittleren Wirkungsbreite von 6.5 zeigt neben den zentral dämpfenden Parametern eine verstärkte antikonvulsive Wirkung auch im Anti-M.E.S.- und Anti-Metrazol-Test. Obwohl der Stickstoff bei **67**, **68** und **69** durch jeweils vier Kohlenstoffatome vom Phenylring getrennt ist, ist der tatsächliche Abstand durch den sterischen Bau der Moleküle deutlich verschieden (siehe *Tabelle 41*). Hierbei ist bei den sterisch fixierten Verbindungen das *exo*-Derivat **69** deutlich wirksamer als das isomere *endo*-Derivat **68**, während die nicht fixierte Verbindung **67** in ihrer Wirkung in der Mitte liegt. So ist beim Vergleich dieser drei Verbindungen auch bei steigendem Abstand eine Wirkungssteigerung zu beobachten.

Vergleicht man das Diacetoxy-Derivat **70** mit dem analogen Dimethoxy-Derivat **69**, so findet man nahezu gleiche Wirkungsstärke. Bei **70** ist aber die antikonvulsive Wirkung weniger stark, während die Parameter ataktischer Gang und Miosis in niedriger Dosierung stärker ausgeprägt sind, wie es für das Wirkungsbild eines Neuroleptikums charakteristisch ist. Vergleicht man **70** mit **37**, bei der die Phenylsubstitution fehlt, fällt dagegen

die Wirkung von **37** stark ab.

Obwohl der Abstand vom Stickstoffatom zum Phenylring bei **50** weit unter dem von **69** und **70** liegt, zeigen sich stark ähnliche Wirkungsbilder, die etwas schwächer als bei Haloperidol ausgeprägt sind. Die Wirkungsdauer von **50** und **69** beträgt bis zu 30 min, während sie bei **70** bis zu 4 h anhält. Dabei überrascht, daß gerade der Ester eine solange Wirkungsdauer zeigt, da eine Spaltung der Esterfunktionen und schnellere Metabolisierung zu erwarten ist. Daher kann vermutet werden, daß die Wirkung eventuell durch einen Metaboliten hervorgerufen wird.

In der Reihe der untersuchten Substanzen sind die Verbindungen ohne Phenylsubstitution nahezu unwirksam. Ist ein Phenylring im heterocyclischen System enthalten, so muß der Abstand einen Wert von mindestens $4 \text{ \AA}$ überschreiten, um eine deutliche Wirkung der Substanz auf das Zentralnervensystem erkennen zu lassen. Dabei werden neben dem Abstand auch noch erhöhte Anforderungen an die Konfiguration gestellt, wie aus der stärkeren Wirkung der hydrierten *exo*-4,7-Methano-1*H*-isoindol-Derivate **69** und **70** gegenüber dem *endo*-Derivat **68** hervorgeht.

Um Aussagen über den Wirkungsmechanismus der Substanzen **50**, **69** und **70** zu machen, müßten biochemische Untersuchungen mit diesen Substanzen durchgeführt werden, die im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich waren.

4. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über die Herstellung dopamin-analoger Verbindungen und ihrer Wirkung auf das ZNS berichtet. Einerseits werden die Dimethoxyphenäthyl-Derivate als potentielle Dopaminantagonisten und andererseits Diacetoxyphenäthyl-Derivate als potentielle Dopaminagonisten von verschiedenen mono-, bi- und tricyclischen Aminen durch Substitution am Stickstoff hergestellt.

Als Synthesewege wurden entweder entsprechende Amine mit 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäurechlorid acyliert oder Dicarbonsäureanhydride mit 3,4-Dimethoxyphenäthylamin zu Dicarbonsäureimiden umgesetzt. Die Säureamide und Dicarbonsäureimide wurden mit Lithiumaluminiumhydrid zu den Aminen reduziert. Die Diacetoxy-Derivate wurden durch Ätherspaltung und Acylierung der phenolischen Gruppen hergestellt.

Die Synthese sterisch fixierter, phenylsubstituierter Bicyclo[2.2.1.]heptan-2,3-dicarbonsäuren gelang durch FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion mit Bicyclo[2.2.1.]hept-5-en-2,3-dicarbonsäuren und Aluminiumtrichlorid in Benzol.

Es werden ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR-, IR- und Massen-Spektren dieser Verbindungen diskutiert, wobei insbesondere Strukturisomere miteinander verglichen werden.

Durch Deuterierungen werden massenspektrometrische Abbauten gesichert und Aufspaltungen in ^1H -NMR-Spektren von hydrierten 4,7-Methano-1*H*-isoindol-Derivaten geklärt.

In der Reihe der dopaminanalogen Substanzen zeigten Dimethoxyphenäthyl-Derivate im Maus-Screen auf ZNS-Wirksamkeit annähernd das gleiche Wirkungsbild wie Diacetoxyphenäthyl-Derivate.

Substanzen ohne Phenylring am Heterocyclus zeigten ebenso nur sehr geringe Wirksamkeit wie Substanzen, bei denen der aromatische Ring in zu geringem Abstand zum Stickstoffatom steht.

Am wirksamsten erwiesen sich die *exo*-5-Phenyl-*exo*-4,7-methano-perhydro-1*H*-isoindol-Derivate **69** und **70**. Sie scheinen ähnlich wie Neuroleptika zu wirken und haben eine nur wenig geringere Wirksamkeit als die Referenzsubstanz Haloperidol. Während das Wirkungsmaximum des Dimethoxy-Derivates **69** nur im Zeitraum bis zu 30 min liegt, ist beim Diacetoxy-Derivat **70** eine Wirkung bis zu 4 h zu beobachten. Im Gegensatz zu **69** zeigt das entsprechende *exo*-5-Phenyl-*endo*-4,7-methano-perhydro-1*H*-isoindol-Derivat **68** nur sehr geringe Wirksamkeit.

5. CHEMISCH-EXPERIMENTELLER TEIL

5.1. ALLGEMEINE ANGABEN

FLIESSPUNKTE: Die Fließpunkte wurden mit einem LINSTROM-Gerät bestimmt und sind unkorrigiert angegeben.

ELEMENTARANALYSEN: Die Elementaranalysen wurden im Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin ausgeführt.

¹H-NMR-SPEKTREN: Die Aufnahme der Protonenresonanzspektren erfolgte mit den VARIAN-Geräten A-60 A, T-60 und XL-100 sowie an einem WH 270 der Firma BRUKER in den angegebenen Lösungsmitteln mit Tetramethylsilan als inneren Standard. Die chemische Verschiebung ist nach der δ -Skala in ppm angegeben.

¹³C-NMR-SPEKTREN: Die Aufnahme der Kohlenstoff-¹³-Resonanzspektren erfolgte mit einem CFT-20 der Firma VARIAN in Deuteriochloroform als Lösungsmittel. Verwendet wurde als innerer Standard Tetramethylsilan oder das Lösungsmittel, wobei die Werte auf Tetramethylsilan berechnet wurden. Die chemische Verschiebung ist nach der δ -Skala in ppm angegeben.

IR-SPEKTREN: Die Infrarot-Absorptionsspektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Spektralphotometer 421 aufgenommen. Als Lösungs- oder Einbettungsmittel dienten Chloroform bzw. Kaliumbromid.

MASSEN-SPEKTREN: Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem CH 7 VARIAN MAT Gerät (70 eV, Ionenquelle 200 °C). Für die Hochauflösung diente ein CH 5 VARIAN MAT Gerät.

Den Mitarbeitern der Analytischen Abteilung im Institut für Pharmazie danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft. Herrn J. Lindemann danke ich für die stete Bereitschaft zur Diskussion massenspektrometrischer Probleme.

5.2. DARSTELLUNG DER SÄUREAMIDE 12 - 16, 38 und 39

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Säureamide (Methode A)

In 300 ml trockenem Benzol werden 5 mmol Amin gelöst, 10 g wasserfreies Natriumcarbonat hinzugefügt und kräftig gerührt. Dazu wird langsam eine Lösung von 5 mmol Homoveratrumsäurechlorid getropft. Anschließend gibt man weitere 10 g Natriumcarbonat hinzu und erhitzt 3 h am Rückfluß. Dann wird vom Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand läßt sich entweder am Kugelrohr destillieren oder aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisieren.

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-pyrrolidin (12)

Darstellung mit Pyrrolidin nach Methode A

AUSBEUTE: 85 % d.Th.

helles, zähflüssiges Öl, Kp.: 160 °C (0.02 Torr)

$C_{14}H_{19}NO_3$ (249.3)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 12

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 249 (100), 178 (10), 151 (98), 135 (6), 121 (2), 107 (17), 98 (73), 91 (3), 77 (4), 70 (6), 65 (6), 56 (10), 55 (25)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3600 - 3200, 3200 - 2400, 2980, 2875, 2835, 1660, 1615, 1585, 1500, 1455, 1440, 1335, 1250, 1140, 1020, 940, 905, 855

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-2,5-dimethylpyrrolidin (13)

Darstellung mit 2,5-Dimethylpyrrolidin nach Methode A.

AUSBEUTE: 70 % d.Th.

farbloses, dickflüssiges Öl, Kp.: 160 - 170 °C (0.02 Torr)

$C_{16}H_{23}NO_3$ (277.4)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 12

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 277 (25), 278 (7), 151 (100), 126 (30), 107 (15), 98 (2), 91 (6), 83 (8), 77 (6), 70 (2), 55 (6)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\bar{\nu}/cm^{-1}$ = 3600 - 3100, 3100 - 2800, 2995, 2965, 2870, 2835, 1660, 1615, 1585, 1500, 1455 - 1400, 1370, 1335, 1300 - 1180, 1255, 1140, 1020

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-hexahydro-1H-azepin (14)

Darstellung mit Hexahydro-1H-azepin nach Methode A.

AUSBEUTE: 91 % d.Th.

hellgelbe Kristalle aus n-Hexan, Fp.: 46 °C

$C_{16}H_{23}NO_3$ (277.4)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 12

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 277 (41), 178 (10), 151 (78), 126 (10), 107 (53), 98 (27), 91 (21), 83 (35), 77 (27), 70 (27), 65 (25), 55 (90)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\bar{\nu}/cm^{-1}$ = 3600 - 3150, 3100 - 2750, 2995, 2930, 2855, 1610, 1585, 1500, 1470 - 1400, 1365, 1330, 1300 - 1160, 1135, 1015

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-octahydro-azocin (15)

Darstellung mit Octahydro-azocin nach Methode A.

AUSBEUTE: 85 % d.Th.

hellgelbes, zähes Öl (erstarrt im Kühlschrank), Kp.: 170 - 180 °C
(0.01 Torr)
 $C_{17}H_{25}NO_3$ (291.4)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 12

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 291 (35), 178 (4), 151 (70), 140 (10), 112 (12), 107 (14), 97 (12), 91 (10), 84 (12), 77 (8), 69 (14), 55 (36)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\bar{\nu}/cm^{-1}$ = 3600 - 3150, 3100 - 2750, 2995, 2930, 2850, 1620, 1585, 1500, 1480 - 1390, 1300 - 1170, 1255, 1135, 1020

N-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-3-azabicyclo[3.2.2.]nonan (16)

Darstellung mit 3-Azabicyclo[3.2.2.]nonan nach Methode A.

AUSBEUTE: 85 % d.Th.

helles Öl (erstarrt im Kühlschrank), Kp.: 170 - 180 °C (0.01 Torr)
 $C_{18}H_{25}NO_3$ (303.4)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 12

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 303 (44), 178 (6), 152 (94), 151 (100), 125 (12), 109 (37), 107 (31), 95 (8), 91 (8), 81 (10), 67 (35), 55 (10)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\bar{\nu}/cm^{-1}$ = 3600 - 3150, 3100 - 2750, 2995, 2935, 2905, 2860, 2830, 1610, 1585, 1500, 1450, 1340, 1300 - 1170, 1250, 1140, 1020

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-2,3-dihydro-indol (38)

Darstellung mit 2,3-Dihydro-indol nach Methode A.

AUSBEUTE: 99 % d.Th.

weiße Nadeln aus Methanol, Fp.: 110 - 112 °C

$C_{18}H_{19}NO_3$ (297.4)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 55

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int.) = M^+ 297 (43), 278 (28), 151 (86), 146 (8), 119 (100), 118 (29), 107 (10), 91 (9), 77 (5), 65 (6), m^* 47.7

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2780, 3000, 2990, 2935, 2910, 2835, 1640, 1590, 1500, 1475, 1455, 1435, 1395, 1330, 1300 - 1170, 1250, 1140, 1100, 1020, 930, 850

3-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benz-azepin (39)

Darstellung mit 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin⁶¹⁾ nach Methode A.

AUSBEUTE: 86 % d.Th.

blaugelbes Öl, Kp.: 165 - 175 °C (0.02 Torr)

$C_{20}H_{23}NO_3$ (325.4)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 55

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 325 (31), 178 (4), 174 (48), 151 (100), 146 (4), 131 (38), 117 (6), 107 (19), 91 (19), 77 (10), 65 (10), m^* 122.5, 98.6

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2750, 2990, 2930, 2830, 1610, 1580, 1500, 1440, 1220, 1130, 1020, 940

5.3. DARSTELLUNG DER DICARBONSÄUREIMIDE 27 - 29, 40, 41, 43,
44 und 64 - 66

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Dicarbonsäureimide
(Methode B)

In 200 ml trockenem Xylol werden 100 mmol Dicarbonsäureanhydrid und 100 mmol Homoveratrylamin gelöst und 5 h unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt sowie das Lösungsmittel anschließend im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, mit 5proz. Natronlauge ausgeschüttelt, mit 5proz. Schwefelsäure angesäuert und die Chloroformphase abgetrennt. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Chloroform im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2,3,3a,4,7,7a-hexyhydro-1H-
isoindol-1,3-dion (27)

Darstellung mit 4-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäureanhydrid nach Methode B.

AUSBEUTE: 90 % d.Th.

weiße Kristalle aus Äthanol, Fp.: 107 °C (Lit. 107 - 109 °C⁴³)
 $C_{16}H_{21}NO_4$ (315.4)

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 31

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 315 (16), 164 (100), 151 (62), 149 (33), 121 (15), 107 (18), 91 (31), 79 (49), 78 (30), 77 (49), 65 (20), 56 (10), 51 (15), m^* 135.4

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3600 - 3350, 3150 - 2780, 3000, 2950, 2930, 2835, 1765, 1680, 1580, 1500, 1450, 1430, 1390, 1340, 1300, 1280 - 1170, 1250, 1145, 1015

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-endo-4,7-methano-2,3,3 α ,4,7,7 α -hexahydro-1H-isoindol-1,3-dion (28)

Darstellung mit Bicyclo[2.2.1.]hept-5-en-*cis-endo*-2,3-dicarbonsäureanhydrid nach Methode B.

AUSBEUTE: 95 % d.Th.

weiße Kristalle aus Äthanol, Fp.: 110 °C (Lit.: 109 - 110 °C⁴¹⁾)
 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (327.4)

^1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 31

^{13}C -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 35

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int.(/%)) = M^+ 327 (13), 261 (4), 164 (100), 151 (35), 149 (19), 121 (4), 107 (6), 91 (12), 77 (9), 66 (10), 65 (12), m^+ 135.4

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3600 - 3350, 3140 - 2780, 3000, 2940, 2870, 2835, 1755, 1685, 1580, 1500, 1460 - 1420, 1390, 1350, 1330, 1310 - 1170, 1250, 1150, 1020, 970, 835

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-exo-4,7-methano-2,3,3 α ,4,7,7 α -hexahydro-1H-isoindol-1,3-dion (29)

Darstellung mit Bicyclo[2.2.1.]hept-5-en-*cis-exo*-2,3-dicarbon-säureanhydrid³⁹⁾ nach Methode B.

AUSBEUTE: 95 % d.Th.

weiße Kristalle aus Äthanol, Fp.: 91 °C
 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (327.4)

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 31

¹³C-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 35

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int.(/%)) = M^+ 327 (26), 261 (1.5), 164 (100), 151 (41), 149 (19), 135 (3), 121 (4), 107 (7), 91 (10), 77 (5), 66 (6), 65 (7), m^+ 135.4

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2800, 1750, 1680, 1580, 1500, 1430, 1380, 1350, 1220, 1140, 1000

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1,3-dion (40)

Darstellung mit Phthalsäureanhydrid nach Methode B.

AUSBEUTE: 95 % d.Th.

weiße Kristalle aus Äther, Fp.: 169 - 170 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (311.4)

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 59

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int.(/%)) = M^+ 311 (35), 164 (99), 160 (19), 151 (100), 149 (18), 107 (14), 91 (10), 77 (24), 65 (10), m^+ 135.4, 82.3

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3150 - 2750, 3000, 2940, 2835, 1765, 1700, 1600, 1590, 1500, 1460, 1430, 1390, 1350, 1300 - 1170, 1250, 1135, 1090, 1020, 995, 850

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2,3-dihydro-1H-benz[d,e]isochinolin-1,3-dion (41)

Darstellung mit Naphthalsäureanhydrid nach Methode B.

AUSBEUTE: 90 % d.Th.

gelbe Kristalle aus Xylol, Fp.: 185 - 187 °C

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (361.4)

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 59

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 361 (12), 210 (6), 198 (5), 197 (4), 164 (100), 154 (9), 152 (10), 151 (16), 149 (15), 127 (9), 126 (14), 121 (5), 107 (9), 104 (5), 91 (16), 77 (7),

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3130 - 2780, 3000, 2935, 2835, 1770, 1730, 1690, 1650, 1620, 1585, 1500, 1455, 1440, 1410, 1375, 1335, 1300 - 1175, 1255, 1170, 1140, 1020, 865, 840

6-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-6,7-dihydro-5,7-dibenz[c,e]azepin-5,7-dion (43)

Die Darstellung von **43** erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung der Dicarbonsäureimide (Methode B) mit Diphen-säureanhydrid unter folgender Ergänzung: Nach Entfernung des Xylols bleibt ein braunes Öl zurück, welches anschließend ohne Lösungsmittel 2 h im Ölbad bei 200 °C erhitzt wird. Nach dem Abkühlen erfolgt die übliche Aufarbeitung und Reinigung.

AUSBEUTE: 70 % d.Th.

weiße Kristalle aus Äther, Fp.: 100 - 101 °C

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (387.4) Ber. C 74.40 H 5.46 N 3.62
Gef. C 74.19 H 5.51 N 3.40

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 59

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 387 (2), 193 (5), 180 (5), 164 (100), 152 (13), 151 (14), 149 (13), 121 (5), 107 (4), 103 (3), 91 (4), 77 (4), 65 (3), 56 (11), m^+ 128.35

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2800, 3000, 2955, 2930, 2830, 1680, 1680, 1640, 1585, 1500, 1450, 1430, 1365, 1340, 1315, 1250, 1210, 1130, 1110, 1010, 855

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion (44)

Darstellung mit Phenylbernsteinsäureanhydrid nach Methode B unter 24 h Sieden.

AUSBEUTE: 95 % d.Th.

weiße Kristalle aus Äthanol, Fp.: 100 - 102 °C

$C_{20}H_{21}NO_4$ (339.4)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 59

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int. / %) = M^+ 339 (32), 164 (100), 151 (49), 149 (18), 132 (0.5), 131 (1.5), 121 (5), 118 (4), 107 (8), 104 (10), 103 (10), 91 (10), 78 (8), 77 (8), 65 (3)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\bar{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2750, 3000, 2930, 2830, 1765, 1690, 1580, 1500, 1435, 1390, 1340, 1300 - 1170, 1145, 1015

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-trans-5-phenyl-perhydro-1H-indol-1,3-dion (64)

Darstellung mit *trans*-Phenyl-cyclohexan-*cis*-1,2-dicarbonsäureanhydrid (61)⁶⁹⁾ unter 12 h Sieden nach Methode B.

AUSBEUTE: 95 % d.Th.

weiße Kristalle aus Äther, Fp.: 84 - 85 °C

$C_{24}H_{27}NO_4$ (393.5) Ber. C 73.26 H 6.92 N 3.56

Gef. C 73.58 H 6.88 N 3.45

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 95

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int. / %) = M^+ 393 (10), 164 (10), 151 (25), 149 (10), 121 (4), 117 (4), 115 (4), 107 (6), 104 (6), 103 (6), 91 (17), 77 (8), 65 (5)

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2750, 3000, 2930, 2850, 1760, 1685, 1580, 1500, 1430, 1385, 1340, 1270 - 1160, 1140, 1110

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-*exo*-5-phenyl-*endo*-4,7-methano-perhydro-1*H*-isoindol-1,3-dion (65)

Darstellung mit **62** unter 7 h Sieden nach Methode B.

AUSBEUTE: 98 % d.Th.

weiße Kristalle aus Äther, Fp.: 117 °C

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (405.5) Ber. C 74.05 H 6.71 N 3.45

Gef. C 73.79 H 6.84 N 3.47

$^1\text{H-NMR-SPEKTRUM}$: siehe theor. Teil, Seite 95

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 405 (9), 164 (100), 151 (24), 149 (11), 142 (3), 128 (4), 121 (5), 115 (4), 107 (6), 103 (6), 91 (15), 77 (7), 65 (6)

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2800, 2940, 2830, 1755, 1680, 1580, 1500, 1460 - 1420, 1380, 1345, 1295, 1250, 1200, 1145, 1020, 970, 700

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-*exo*-5-phenyl-*exo*-4,7-methano-perhydro-1*H*-isoindol-1,3-dion (66)

Darstellung mit **63** unter 7 h Sieden nach Methode B.

AUSBEUTE: 81 % d.Th.

weiße Kristalle aus Äther, Fp.: 132 °C

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (405.5) Ber. C 74.06 H 6.71 N 3.45

Gef. C 73.28 H 6.72 N 3.34

^1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 95

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 405 (15), 164 (100), 151 (21), 149 (9), 135 (1), 128 (1), 121 (3), 115 (2), 107 (4), 103 (4), 91 (10), 77 (5), 65 (4)

IR-SPEKTRUM (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3600 - 3100, 3400, 3100 - 2750, 2945, 1755, 1680, 1575, 1500, 1435, 1380, 1350, 1330, 1250, 1225, 1145, 1010, 795, 755, 695

5.4. REDUKTION DER SÄUREAMIDE ZU DEN AMINEN 17 - 21, 45 UND 49

Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Säureamide (Methode C)

Zu einer Suspension von 40 mmol Lithiumaluminiumhydrid in wasserfreiem Äther wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 10 mmol Säureamid in etwa 50 ml wasserfreiem Äther getropft. Anschließend wird 4 h am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und durch tropfenweise Zugabe von Wasser der Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid zersetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, das Lösungsmittel mit Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird entweder im Kugelrohr destilliert oder aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Das Hydrochlorid wird durch Lösen der Substanz in Äther und tropfenweiser Zugabe von ätherischer Salzsäure gefällt und anschließend umkristallisiert.

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-pyrrolidin (17)

Darstellung aus **12** nach Methode C.

AUSBEUTE: 84 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther, Fp.: 169 °C

$C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ (271.8) Ber. C 61.87 H 8.16 N 5.15

Gef. C 61.75 H 8.16 N 4.97

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 18

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int.%) = M^+ 235 (0.7), 165 (1.5), 151 (6), 135 (2), 107 (3), 91 (5), 84 (100), 77 (4), 65 (3), 56 (3), 55 (7), 42 (12), m^+ 30.03

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3100 - 2650, 3000, 2960, 2930, 2910, 2875, 2830, 2800, 2585, 1500, 1300 - 1160, 1250, 1130, 1020, 845, 810 - 670$

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2,5-dimethyl-pyrrolidin (18)

Darstellung aus **13** nach Methode C.

AUSBEUTE: 91 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther, Fp. 193°C

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (299.8) Ber. C 64.09 H 8.74 N 4.67

Gef. C 64.33 H 8.79 N 4.59

$^1\text{H-NMR-SPEKTRUM}$: siehe theor. Teil, Seite 18

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 263 (0.5), 248 (1), 165 (0.5), 151 (4), 126 (1.5), 121 (1), 112 (100), 107 (1.5), 91 (1.5), 83 (3.5), 77 (1), 70 (1), 65 (1), 58 (1.5), 56 (5), 55 (6), 42 (1), 41 (1.5), m^+ 47.7

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3100 - 2700, 3000, 2960, 2870, 2835, 1585, 1500, 1455, 1410, 1370, 1325, 1300 - 1170, 1250, 1135, 1020, 845, 810 - 690$

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-hexahydro-1H-azepin (19)

Darstellung aus **14** nach Methode C.

AUSBEUTE: 89 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther, Fp.: 219°C

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (299.8) Ber. C 64.09 H 8.74 N 4.67

Gef. C 64.38 H 8.76 N 4.78

$^1\text{H-NMR-SPEKTRUM}$: siehe theor. Teil, Seite 18

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 263 (0.5), 165 (1), 151 (10), 135 (1), 121 (1), 112 (100), 107 (5), 91 (4), 77 (4), 70 (2), 65 (4), 58 (42), 55 (22), 44 (22), 42 (30), 41 (28), m^* 47.7

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3200 - 2650, 3000, 2930, 2845, 1585, 1500, 1450, 1320, 1300 - 1160, 1250, 1135, 1070, 1020, 840

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-octahydro-azocin (20)

Darstellung aus **15** nach Methode C.

AUSBEUTE: 93 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther, Fp.: 189 °C

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (313.9) Ber. C 65.06 H 8.99 N 4.46

Gef. C 65.23 H 9.10 N 4.34

^1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 18

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 277 (0.3), 165 (3), 151 (5), 135 (1), 126 (100), 121 (0.8), 107 (2), 98 (1.5), 91 (1.5), 84 (1.5), 77 (1), 70 (1), 65 (1), 58 (10), 55 (7), 44 (5), 42 (3), 41 (3), m^* 57.3

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2650, 3000, 2920, 2840, 1585, 1500, 1455, 1410, 1350, 1330, 1300 - 1170, 1250, 1150, 1135, 1090, 1020, 930, 840, 810 - 670

N-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-3-azabicyclo[3.2.2.]nonan (21)

Darstellung aus **16** nach Methode C.

AUSBEUTE: 95 % d.Th.

weiße Kristalle aus Äther, Fp.: 82 - 83 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (289.4) Ber. C 74.70 H 9.40 N 4.84

Gef. C 74.69 H 9.62 N 4.61

$^1\text{H-NMR-SPEKTRUM}$: siehe theor. Teil, Seite 18

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 289 (0.1), 288 (3), 287 (2.5), 272 (2.5), 165 (3.5), 151 (8), 138 (100), 135 (2), 122 (2), 121 (2), 107 (3), 95 (3), 91 (4), 77 (4), 67 (7), 65 (2.5), 58 (16), 55 (7), 44 (10), 42 (5), 41 (6), m^+ 65.9

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2680, 3000, 2930, 2860, 2795, 1585, 1500, 1455, 1410, 1320, 1300 - 1170, 1250, 1145, 1130, 1020, 840

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2,3-dihydro-indol (45)

Darstellung aus **38** nach Methode C.

AUSBEUTE: 93 % d.Th.

weiße Kristalle aus Äther, Fp.: 109 - 111 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (283.4)

$^1\text{H-NMR-SPEKTRUM}$: siehe theor. Teil, Seite 66

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 283 (8), 281 (4), 251 (6), 132 (100), 130 (19), 117 (13), 115 (3), 105 (3), 103 (3), 91 (2), 77 (6), m^+ 103.7, 81.6, 61.6

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2750, 3000, 2945, 2835, 1600, 1500, 1480, 1455, 1445, 1300 - 1130, 1250, 1135, 1020, 840

1-[1,1-Dideutero-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-äthyl]-2,3-dihydro-indol (45a)

Darstellung aus **38** mit Lithiumaluminiumdeuterid nach Methode C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{D}_2\text{NO}_2$ (285.4)

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 285 (7), 151 (7), 134 (100), 119 (7), 118 (8), 117 (7), 107 (6), 106 (6), 105 (5), 104 (5), 91 (5), 77 (6)

3-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin (49)

Darstellung aus **39** nach Methode C.

AUSBEUTE: 80 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther, Fp.: 245 °C

$C_{20}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ (347.9) Ber. C 69.06 H 7.53 N 4.03

Gef. C 69.25 H 7.55 N 4.09

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 66

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 311 (0.2), 309 (2), 160 (100), 158 (7), 151 (7), 131 (15), 117 (6), 115 (6), 107 (2), 105 (2.5), 103 (2), 91 (14), 77 (3), 42 (8), m^* 107.3, 63.2

IR-SPEKTRUM: ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2670, 3000, 2930, 2820, 1580, 1500, 1480, 1450, 1320, 1270 - 1160, 1250, 1130, 1010, 940

5.5 REDUKTION DER DICARBONSAUREIMIDE ZU DEN AMINEN 32 - 34 ,
46 - 48, 50 und 67 - 69

Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Dicarbonsäureimide
(Methode D)

50 mmol Lithiumaluminiumhydrid und 10 mmol Dicarbonsäureimid werden in etwa 100 ml wasserfreiem Äther suspendiert und unter Rühren 70 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird auf 0 - 5 °C abgekühlt und durch vorsichtige tropfenweise Zugabe von Wasser der Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid zersetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit Äther ausgekocht. Die vereinigten Ätherphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit ätherischer Salzsäure versetzt und das ausgefallene Hydrochlorid aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Zur Herstellung der deuterierten Verbindungen **32a - 34a, 46a, 48a, 50a und 67a - 69a** werden die Imide mit Lithiumaluminiumdeuterid anstelle von Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt. Zur Aufnahme der benötigten Vergleichsspektren wurde das hinreichend saubere Rohprodukt verwendet und auf eine weitere Reinigung verzichtet.

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2,3,3 α ,4,7,7 α -hexahydro-1H-isoindol (32)

Darstellung aus **27** nach Methode D.

AUSBEUTE: 86 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther, Fp.: 155 °C

C₁₈H₂₅NO₂ · HCl (323.9) Ber. C 66.76 H 8.09 N 4.33

Gef. C 66.45 H 8.15 N 4.15

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 42

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 287 (1.5), 265 (5), 151 (8), 136 (100), 121 (4), 107 (4), 105 (4), 93 (9), 91 (14), 77 (11), 58 (60), m^* 24.7

IR-SPEKTRUM (CHCl₃): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2650, 3000, 2930, 2835, 2795, 1580, 1500, 1450, 1410, 1320, 1300 - 1160, 1250, 1130, 1020

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-1,1,3,3-tetradeutero-2,3,3 α ,4,7,7 α -hexahydro-1H-isoindol (32a)

Darstellung aus **27** mit Lithiumaluminiumdeuterid nach Methode D.

C₁₈H₂₁D₄NO₂ (291.4)

¹H-NMR-SPEKTRUM (CDCl₃): δ/ppm = 1.65 - 2.5 (m, 6, 3 α -, 4-, 7-, 7 α -H), 2.75 (s, 4, -N-CH₂-CH₂-Ar), 3.85 (s, 6, -OCH₃), 5.85 (dd, 2, 5-, 6-H), 6.8 (s, 3, arom. H)

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 291 (2), 165 (10), 151 (55), 140 (100), 121 (4), 107 (8), 93 (8), 91 (7), 77 (8), 62 (91), m^* 27.5

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-endo-4,7-methano-2,3,3 α ,4,7,7 α -hexahydro-1H-isoindol (33)

Darstellung aus **28** nach Methode D.

AUSBEUTE: 81 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther,

Fp.: 206 - 208 °C

C₁₉H₂₅NO₂ · HCl (335.9) Ber. C 67.95 H 7.80 N 4.17

Gef. C 67.62 H 7.77 N 4.04

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 42

MASSEN-SPEKTRUM: *m/e* (rel.Int./%) = M⁺ 299 (0.5), 165 (3.5), 151 (9), 148 (100), 135 (1), 121 (1), 107 (2), 105 (2.5), 91 (3), 82 (31), 77 (2.5), 66 (2), 55 (7), m* 45.4, 36.9

IR-SPEKTRUM (CHCl₃): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2650, 2960, 2930, 2865, 2820, 1580, 1500, 1450, 1410, 1340, 1320, 1300 - 1160, 1250, 1145, 1130, 1020

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-1,1,3,3-tetradeutero-endo-4,7-methano-2,3,3 α ,4,7,7 α -hexahydro-1H-isoindol (33a)

Darstellung aus **28** mit Lithiumaluminiumdeuterid nach Methode D.

C₁₉H₂₁D₄NO₂ (303.4)

¹H-NMR-SPEKTRUM (CDCl₃): δ/ppm = 1.62 (m, 2, 8-H), 2.6 (s, 4, -N-CH₂-CH₂-Ar), 2.7 - 3.0 (m, 4, 3 α -, 4-, 7-, 7 α -H), 3.85 (s, 6, -OCH₃), 6.15 (dd, 2, 5-, 6-H), 6.8 (s, 3, arom. H)

MASSEN-SPEKTRUM: *m/e* (rel.Int./%) = M⁺ 303 (0.5), 165 (13), 152 (100), 151 (53), 86 (39), 58 (24)

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-exo-4,7-methano-2,3,3 α ,4,7,7 α -hexahydro-1H-isoindol (34)

Darstellung aus **29** nach Methode D.

AUSBEUTE: 76 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther, Fp. 233 °C

C₁₉H₂₅NO₂ · HCl (335.9) Ber. C 67.95 H 7.80 N 4.17

Gef. C 67.44 H 7.74 N 4.08

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 42

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M⁺ 299 (0.5), 297 (1), 165 (12), 151 (7), 148 (100), 107 (2), 91 (5), 82 (35), 77 (3), 66 (3), 65 (3), 55 (7), m* 45.4, 36.9

IR-SPEKTRUM (CHCl₃): $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2600, 2940, 2890, 1580, 1500, 1450, 1405, 1315, 1300 - 1170, 1250, 1140, 1020, 870, 840

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-1,1,3,3-tetradeutero-exo-4,7-methano-2,3,3 α ,4,7,7 α -hexahydro-1H-isoindol (34a)

Darstellung aus **29** mit Lithiumaluminiumdeuterid nach Methode D.

C₁₉H₂₁D₄NO₂ (303.4)

¹H-NMR-SPEKTRUM (CDCl₃): δ/ppm = 1.33 und 1.92 (AB, 2, 8-H), 2.15 (d, 2, 3 α -, 7 α -H), 2.4 - 2.9 (m, 2, 4-, 7-H), 2.7 (s, 4, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.85 (s, 6, -OCH₃), 6.15 (dd, 2, 5-, 6-H) 6.8 (s, 3, arom. H)

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M⁺ 303 (2.5), 165 (1), 152 (100), 151 (7), 107 (2), 91 (2), 86 (27), 77 (2), 66 (2.5), 65 (2), 58 (7), m* 48.7, 39.1

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol (46)

Darstellung aus **40** nach Methode D.

AUSBEUTE: 61 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther, Fp.: 194 °C

$C_{18}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ (319.8) Ber. C 67.60 H 6.93 N 4.34

Gef. C 67.89 H 7.06 N 4.47

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 66

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 283 (1), 281 (4), 165 (4), 164 (6), 151 (4), 132 (100), 117 (2), 105 (30), 103 (4), 91 (3), 77 (4)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2650, 3000, 2935, 2830, 2780, 1585, 1500, 1460, 1410, 1350, 1320, 1300 - 1160, 1250, 1130, 1020, 845

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-1,1,3,3-tetradeutero-2,3-dihydro-1H-isoindol (46a)

Darstellung aus **40** mit Lithiumaluminiumdeuterid nach Methode D.

$C_{18}H_{17}D_4NO_2$ (287.4)

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 287 (1), 283 (1.5), 282 (1.5), 281 (1.5), 165 (2), 164 (4), 151 (3), 136 (100), 135 (9), 121 (2), 109 (30), 108 (4), 91 (3), 77 (2)

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2,3-dihydro-1H-benz[d,e]iso-chinolin (47)

Darstellung aus **41** nach Methode D.

AUSBEUTE: 45 % d.Th.

blaßgelbe Nadeln aus Äther, Fp.: 90 °C

$C_{22}H_{23}NO_2$ (333.4)

Ber. C 79.25 H 6.95 N 4.20

Gef. C 79.09 H 7.01 N 3.96

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 66

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 333 (0.8), 331 (3), 182 (100), 167 (115), 166 (12), 165 (5), 155 (20), 153 (15), 151 (6), 139 (3), 115 (2), 107 (3), 91 (3.5), 77 (3)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\bar{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2650, 3000, 2930, 2830, 2755, 1585, 1500, 1450, 1355, 1300 - 1160, 1250, 1130, 1020, 880, 810 - 660

6-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-6,7-dihydro-5H-dibenz[c,e]azepin (48)

Darstellung aus **43** nach Methode D.

AUSBEUTE: 93 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther, Fp.: 218 °C

$C_{24}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ (395.9) Ber. C 72.81 H 6.62 N 3.54

Gef. C 72.53 H 6.76 N 3.31

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 66

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 359 (0.2), 357 (4), 208 (100), 179 (35), 178 (17), 165 (16), 152 (6), 151 (7), 107 (3), 91 (3), 77 (3), 42 (30), m^+ 154.0

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\bar{\nu}/cm^{-1}$ = 3150 - 2700, 3000, 2930, 2830, 1580, 1500, 1450, 1320, 1280 - 1160, 1250, 1130, 1060, 1010

6-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-5,5,7,7-tetradeutero-6,7-dihydro-5H-dibenz[c,e]azepin (48a)

Darstellung aus **43** mit Lithiumaluminiumdeuterid nach Methode D.

$C_{24}H_2D_4NO_2$ (363.5)

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 363 (0.1), 361 (0.5), 212 (100), 183 (25), 182 (12), 181 (10), 167 (10), 151 (5), 107 (3), 91 (4), 77 (3), 44 (40), m^* 156.0

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-3-phenyl-pyrrolidin (50)

Darstellung aus **44** nach Methode D.

AUSBEUTE: 87 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther, Fp.: 164 °C

$C_{20}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ (347.9) Ber. C 69.06 H 7.53 N 4.03

Gef. C 69.20 H 7.53 N 4.05

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 66

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 311 (0.4), 309 (0.7), 307 (1), 294 (0.6), 160 (100), 151 (6), 131 (23), 117 (4), 115 (4), 105 (4), 104 (4), 103 (4), 91 (25), 77 (5), 42 (17), m^* 107.3, 63.2

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2650, 3000, 2930, 2790, 1580, 1500, 1450, 1320, 1280 - 1160, 1130, 1015

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-3-phenyl-2,2,5,5-tetradeutero-pyrrolidin (50a)

Darstellung aus **44** mit Lithiumaluminiumdeuterid nach Methode D.

$C_{20}H_2D_4NO_2$ (315.4)

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 315 (2.5), 309 (2), 164 (100), 151 (8), 135 (11), 134 (9), 119 (4), 107 (4.5), 106 (4.5), 93 (11), 92 (11), 91 (6), 78 (5), 77 (4), 44 (25)

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-trans-5-phenyl-perhydro-1H-isoindol (67)

Darstellung aus **64** nach Methode D.

AUSBEUTE: 95 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol, Fp.: 207 °C

$C_{24}H_{31}NO_2 \cdot HCl$ (402.0) Ber. C 71.71 H 8.03 N 3.48

Gef. C 71.77 H 8.04 N 3.53

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 98

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 365 (0.4), 363 (0.3), 361 (0.6), 214 (100), 165 (2.5), 151 (4), 129 (3), 117 (3), 115 (2), 107 (2), 105 (2), 103 (2), 91 (17), 77 (3), 67 (3), 65 (2), 58 (4), 55 (2), 44 (12), 42 (8)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\bar{\nu}/cm^{-1}$ = 3050 - 2650, 2990, 2910, 2850, 2790, 1580, 1500, 1450, 1400, 1310, 1250, 1200, 1130, 1015, 840

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-trans-5-phenyl-1,1,3,3-tetradeutero-perhydro-1H-isoindol (67a)

Darstellung aus **64** mit Lithiumaluminiumdeuterid nach Methode D.

$C_{24}H_27D_4NO_2$ (369.4)

1H -NMR-SPEKTRUM ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.3 - 2.1 (m, 8, 3 α -, 4-, 6-, 7-, 7 α -H), 2.4 - 2.7 (m, 1, 5-H), 2.8 (s, 4, -N- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -Ar), 3.83 (s, 6, -OCH₃), 6.8 (s, 3, arom. H), 7.25 (s, 5, 5-Phenyl)

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 369 (0.5), 218 (100), 165 (16), 151 (4), 129 (8), 91 (22), 77 (5), 46 (17), 44 (33)

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-*exo*-5-phenyl-*endo*-4,7-methano-perhydro-1*H*-isoindol (68)

Darstellung aus **65** nach Methode D.

AUSBEUTE: 80 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol, Fp.: 229 °C

$C_{25}H_{31}NO_2 \cdot HCl$ (414.0) Ber. C 72.53 H 7.79 N 3.38

Gef. C 72.07 H 7.85 N 3.30

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 98

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int.%) = M^+ 377 (7), 226 (100), 165 (2), 151 (1), 141 (1), 128 (1), 121 (0.5), 115 (1.5), 105 (1), 91 (22), 84 (35), 77 (2), 65 (2), 44 (5), 42 (5), m^+ 31.2

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2940, 2830, 2780, 1580, 1500, 1450, 1330, 1250, 1200, 1130, 1020, 700, 660

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-*exo*-5-phenyl-1,1,3,3-tetradeutero-*endo*-4,7-methano-perhydro-1*H*-isoindol (68a)

Darstellung aus **65** mit Lithiumaluminiumdeuterid nach Methode D.

$C_{25}H_27D_4NO_2$ (381.5)

¹H-NMR-SPEKTRUM ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.15 - 2.6 (m, 8, 3 α -, 4-, 6-, 7-, 7 α -, 8-H), 2.75 (s, 4, -N-CH₂-CH₂-Ar), 3.25 (m, 1, 5-H), 3.85 (s, 6, -OCH₃), 6.8 (s, 3, arom. H), 7.25 (s, 5, 5-Phenyl)

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int.%) = M^+ 381 (10), 230 (100), 165 (3), 151 (7), 142 (2.5), 128 (3), 121 (2), 115 (2), 107 (3), 92 (7), 91 (14), 88 (39), 77 (5), 65 (4), 46 (6), 44 (11), m^+ 33.7

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-*exo*-5-phenyl-*exo*-4,7-methano-perhydro-1H-isoindol (69)

Darstellung aus **66** nach Methode D.

AUSBEUTE: 91 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol, Fp.: 219 °C

$C_{25}H_{31}NO_2 \cdot HCl$ (414.0) Ber. C 72.53 H 7.79 N 3.38
Gef. C 72.40 H 7.80 N 3.36

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 98

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int.%) = M^+ 377 (0.1), 226 (100), 165 (3), 151 (8), 143 (2), 141 (2), 128 (3), 121 (4), 117 (3), 115 (3), 105 (3), 93 (3), 91 (16), 79 (7), 77 (6), 65 (3), 44 (8), 42 (11)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\bar{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2650, 2930, 2785, 1580, 1500, 1445, 1270 - 1180, 1125, 1010

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-*exo*-5-phenyl-1,1,3,3-tetradeutero-*exo*-4,7-methano-perhydro-1H-isoindol (69a)

Darstellung aus **66** mit Lithiumaluminiumdeuterid nach Methode D.

$C_{25}H_2D_4NO_2$ (381.5)

1H -NMR-SPEKTRUM ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.2 - 1.85 (m, 4, 6-, 8-H), 2.05 - 2.4 (m, 4, 3 α -, 4-, 7-, 7 α -H), 2.7 (s, 4, -N-CH₂-CH₂-Ar), 2.8 (m, 1, 5-H), 3.85 (s, 6, -OCH₃), 6.8 (s, 3, arom. H), 7.25 (s, 5, 5-Phenyl)

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int.%) = M^+ 381 (0.5), 230 (100), 165 (1), 151 (3), 128 (1), 117 (1), 115 (1), 107 (1.5), 91 (6), 46 (4), 44 (6)

5.6. ÄTERSPLATUNG UND ANSCHLIESENDE ACYLIERUNG ZUR DARSTELLUNG DER 3,4-DIACETOXYPHENÄTHYLAMIN-DERIVATE 22 - 26, 35 - 37, 51 - 56 und 70

Allgemeine Vorschrift zur Ätherspaltung und anschließender Acylierung (Methode E)

In 100 ml trockenem Methylenchlorid werden 10 mmol 3,4-Dimethoxyphenäthylamin-Derivat gelöst und auf -5°C abgekühlt. Unter kräftigem Rühren werden 20 mmol Bortribromid zugetropft. Danach läßt man bei Raumtemperatur 1 h rühren, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und versetzt den Rückstand mit 10 ml Acetanhydrid. Nach 20 h wird das Acetanhydrid im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und mit Wasser nachgewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird entweder sofort aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert oder in Äther gelöst, vorsichtig mit ätherischer Salzsäure versetzt und das entstandene Hydrochlorid umkristallisiert.

1-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-pyrrolidin (22)

Darstellung aus **17** nach Methode E.

AUSBEUTE: 63 % d.Th.

gelblichweiße Kristalle aus n-Hexan, Fp.: 32 °C

$C_{16}H_{21}NO_4$ (291.3)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 24

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 291 (0.1), 137 (2), 136 (10), 84 (100), 55 (10), 43 (23), 42 (10), m^+ 24.3

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2700, 3020, 2930, 2800, 2600 - 2300, 1760, 1600, 1500, 1415, 1360, 1310 - 1050, 1250, 1170, 1100, 1000, 950, 890, 820

1-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-2,5-dimethyl-pyrrolidin (23)

Darstellung aus **18** nach Methode E.

AUSBEUTE: 71 % d.Th.

weiße Kristalle aus Petroläther, Fp.: 33 °C

$C_{18}H_{25}NO_4$ (319.4)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 24

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 319 (0.5), 304 (2), 137 (7), 126 (6), 123 (7), 112 (100), 97 (2), 96 (2), 83 (4), 56 (12), 55 (13), 43 (25), m^+ 35.3

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3070 - 2700, 2960, 2870, 2800, 1760, 1585, 1500, 1450, 1420, 1365, 1250, 1175, 1100, 1000, 940, 890, 820

1-(3,4-Diacetoxyphe η n $\ddot{a}$ thyl)-hexahydro-1 β -azopin (24)

Darstellung aus **19** nach Methode E.

AUSBEUTE: 72 % d.Th.

gelbwei β es Pulver aus n-Hexan, Fp.: 36 °C

C₁₈H₂₅NO₄ (319.4)

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 24

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M⁺ 319 (0.2), 137 (2), 123 (2), 112 (100), 110 (3.5), 84 (2), 58 (17), 55 (8), 44 (7), 43 (9), 42 (8), 41 (7), m* 39.3

IR-SPEKTRUM (CHCl₃): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3060 - 2620, 2925, 2850, 1760, 1600, 1495, 1420, 1360, 1250, 1175, 1100, 1000, 950, 885, 820

1-(3,4-Diacetoxyphe η n $\ddot{a}$ thyl)-octahydro-azocin (25)

Darstellung aus **20** nach Methode E.

AUSBEUTE: 73 % d.Th.

wei β es Pulver aus n-Hexan, Fp.: 47 °C

C₁₉H₂₇NO₄ (333.4)

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 24

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M⁺ 333 (0.3), 137 (2), 126 (100), 124 (2), 121 (1.5), 98 (2), 82 (1), 69 (1), 58 (7), 55 (7), 44 (5), 43 (5), 42 (3), 41 (2), m* 47.7

IR-SPEKTRUM (CHCl₃): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3070 - 2800, 2930, 2860, 2800 - 2250, 1760, 1600, 1490, 1475, 1420, 1365, 1250, 1175, 1100, 1000, 890

N-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-3-azabicyclo[3.2.2.]nonan (26)

Darstellung aus **21** nach Methode E.

AUSBEUTE: 63 % d.Th.

weiße Kristalle aus Petroläther, Fp.: 72 °C

$C_{20}H_{27}NO_4$ (345.4)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 24

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 345 (0.1), 138 (100), 137 (6), 123 (7), 95 (5), 91 (3.5), 77 (2), 67 (7), 58 (38), 55 (5), 44 (15), 43 (16), m^+ 55.2

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3070 - 2600, 2930, 2855, 2800, 2760, 1760, 1490, 1460 - 1410, 1360, 1250, 1170, 1100, 1000, 885

2-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-isoindol (35)

Darstellung aus **32** nach Methode E.

AUSBEUTE: 63 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther,
Fp.: 165 - 170 °C (Zers.)

$C_{20}H_{25}NO_4 \cdot HCl$ (379.9) Ber. C 63.24 H 6.90 N 3.69
Gef. C 62.88 H 6.84 N 3.62

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 42

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 343 (0.5), 137 (10), 136 (100), 123 (4), 93 (8), 91 (10), 77 (10), 58 (75), 43 (20), m^+ 24.7

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3050 - 2700, 3030, 2925, 2835, 2795, 1760, 1600, 1490, 1420, 1360, 1250, 1170, 1100, 1000, 945, 890, 820

2-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-endo-4,7-methano-2,3,3 α ,4,7,7 α -hexahydro-1H-isoindol (36)

Darstellung aus **33** nach Methode E.

AUSBEUTE: 76 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther,
Fp.: 195 - 200 °C (Zers.)

C₂₄H₂₅NO₄ · HCl (391.9) Ber. C 64.36 H 6.69 N 3.57
Gef. C 64.36 H 6.67 N 3.41

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 42

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M⁺ 355 (2), 148 (100),
137 (6), 123 (6), 105 (3), 91 (6), 82 (40), 55 (7), 43 (16),
m* 45.4, 36.9

IR-SPEKTRUM (CHCl₃): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3070 - 2700, 2950, 2870, 2810,
1760, 1600, 1490, 1410, 1360, 1250, 1170, 1100, 1000, 890

2-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-exo-4,7-methano-2,3,3 α ,4,7,7 α -hexahydro-1H-isoindol (37)

Darstellung aus **34** nach Methode E.

AUSBEUTE: 81 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther,
Fp.: 190 - 195 °C (Zers.)

C₂₄H₂₅NO₄ · HCl (391.9) Ber. C 64.36 H 6.69 N 3.57
Gef. C 63.97 H 6.69 N 3.48

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 42

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M⁺ 355 (0.7), 348 (100),
137 (5), 123 (7), 105 (2), 91 (7), 82 (53), 55 (9), 43 (11)

IR-SPEKTRUM (CHCl₃): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080 - 2700, 2945, 2790, 1760,
1490, 1410, 1360, 1250, 1170, 1100, 1000, 880

1-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-2,3-dihydro-indol (51)

Darstellung aus **45** nach Methode E.

AUSBEUTE: 59 % d.Th.

weiße Kristalle aus Petroläther, Fp.: 74 - 75 °C

$C_{20}H_{21}NO_4$ (339.4)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 66

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 339 (4), 337 (8), 137 (1), 132 (100), 130 (83), 123 (2), 117 (15), 115 (3), 105 (3), 103 (7), 91 (3), 77 (11), 44 (28), 43 (29)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2750, 3000, 2940, 2830, 1760, 1600, 1480, 1420, 1360, 1250, 1170, 1100, 1000, 890

2-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol (52)

Darstellung aus **46** nach Methode E.

AUSBEUTE: 79 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther, Fp.: 145 °C

$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ (375.9) Ber. C 70.78 H 6.24 N 4.13

Gef. C 70.28 H 6.22 N 3.89

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 66

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 339 (0.5), 337 (9), 178 (4), 137 (6), 136 (12), 132 (100), 123 (3), 117 (6), 105 (25), 103 (4), 91 (4), 77 (5), 43 (9)

IR-SPEKTRUM: ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3200 - 2940, 2890, 2780, 1760, 1590, 1500, 1455, 1420, 1360, 1250, 1220, 1175, 1135, 1100, 1000, 890, 820

2-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-2,3-dihydro-1H-benz[d,e]isochinolin
(53)

Darstellung aus **47** nach Methode E.

AUSBEUTE: 93 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther,
Fp.: 200 - 210 °C (Zers.)

$C_{24}H_{23}NO_4 \cdot HCl$ (425.9) Ber. 67.68 H 5.68 N 3.29
Gef. 67.43 H 5.78 N 3.13

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 66

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 389 (0.5), 182 (100),
167 (12), 166 (8), 155 (18), 153 (13), 152 (5), 137 (4), 123
(4), 115 (1), 43 (13)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2650, 3020, 2935, 2760,
1760, 1640, 1590, 1490, 1410, 1360, 1250, 1170, 1100, 1000,
880, 805

6-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-6,7-dihydro-5H-dibenz[c,e]azepin (54)

Darstellung aus **48** nach Methode E.

AUSBEUTE: 70 % d.Th.

schwachgelbe Kristalle aus Äthanol/Äther, Fp. 107 - 110 °C

$C_{26}H_{25}NO_4$ (415.5)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 66

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 415 (0.2), 372 (0.5),
329 (0.5), 208 (100), 179 (28), 178 (11), 165 (9), 152 (1.5),
137 (1), 123 (2), 91 (1), 43 (6), 42 (15)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2750, 2930, 1760, 1620,
1490, 1380, 1360, 1250, 1170, 1100, 1000, 880

3-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1..3-benzazepin
(55)

Darstellung aus **49** nach Methode E.

AUSBEUTE: 68 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther, Fp.: 207 °C

$C_{22}H_{25}NO_4 \cdot HCl$ (403.9)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 66

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 367 (0.5), 160 (100), 158 (2), 137 (1), 136 (1), 131 (7), 123 (1), 117 (4), 116 (3), 115 (3), 105 (1.5), 103 (1), 91 (5.5), 77 (1.5), 43 (5), 42 (5)

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2930, 2810, 1760, 1600, 1590, 1460 - 1390, 1360, 1250, 1220, 1175, 1100, 1000, 940, 880, 820

1-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-3-phenyl-pyrrolidin (56)

Darstellung aus **50** nach Methode E.

AUSBEUTE: 70 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol/Äther,
Fp.: 170 - 180 °C (Zers.)

$C_{22}H_{25}NO_4 \cdot HCl$ (403.9)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 66

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 367 (0.2), 324 (0.2), 281 (0.2), 160 (100), 137 (2), 131 (14), 123 (3), 117 (2.5), 115 (2), 105 (2), 104 (2), 103 (2), 91 (12), 77 (2), 43 (6), 42 (7), m^* 63.2

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2650, 2920, 2790, 1760, 1585, 1480, 1410, 1360, 1250, 1170, 1100, 1000, 880

2-(3,4-Diacetoxypheñäthyl)-*exo*-5-phenyl-*exo*-4,7-methano-per-
hydro-1*H*-isoindol (70)

Darstellung aus **69** nach Methode E.

AUSBEUTE: 73 % d.Th.

weiße Kristalle (Hydrochlorid) aus Äthanol,

Fp.: 195 - 200 °C (Zers.)

C₂₇H₃₁NO₄ · HCl (470.0) Ber. C 68.99 H 6.86 N 2.98

Gef. C 68.63 H 6.92 N 3.12

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 98

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M⁺ 433 (1), 390 (0.5),
348 (0.3), 226 (1.00), 184 (1.5), 155 (1.5), 141 (1.5), 137
(2), 128 (2), 123 (2), 117 (2), 115 (2), 107 (1.5), 91 (12),
79 (3), 77 (3), 65 (2), 55 (2), 44 (7), 43 (7), 42 (7)

IR-SPEKTRUM des Hydrochlorids (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3600 - 3100,
2950, 2880, 2750 - 2200, 2670, 2590, 2530, 2470, 2430, 2370,
1760, 1590, 1500, 1440, 1420, 1360, 1250, 1200, 1170, 1100,
1000, 900, 750, 695

5.7 EPOXIDIERUNG VON 2-(3,4-DIMETHOXYPHENÄTHYL)-endo-4,7-METHANO-
2,3,3a,4,7,7a-HEXAHYDRO-1H-ISOINDOL-1,3-DION (28)

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-exo-5,6-epoxy-endo-4,7-methano-per-
hydro-1H-isoindol-1,3-dion (57) (Methode F)

0.26 g Wasserstoffsuperoxid (80 %) werden in 2 ml Methylenchlorid auf 0 °C gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 1.7 g Trifluoressigsäure versetzt. Die Mischung wird in Anteilen zu einer Lösung von 1.3 g (4 mmol) **28** in 10 ml Methylenchlorid, in welchem 2 g wasserfreies Natriumcarbonat suspendiert sind, gegeben. Nach vollendeter Zugabe wird 10 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend vom Niederschlag abfiltriert und das Methylenchlorid im Vakuum abgezogen. Der gelbe harzige Rückstand wird auf eine Kieselgelsäule (2 cm Ø, 15 cm hoch gefüllt, Kieselgel 0.05 - 0.2 mm der Firma MERCK) gebracht und mit 200 ml eines Gemisches aus gleichen Teilen Chloroform und Äther eluiert. Die ersten 10 ml werden verworfen. Die restliche Lösung wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: 35 % d.Th.

weiße Plättchen aus Äthanol, Fp.: 125 - 126 °C

$C_{19}H_{21}NO_5$ (343.4)

^1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 76

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 343 (14), 164 (100), 151 (35), 149 (15), 135 (3), 121 (5), 107 (8), 103 (4), 91 (8), 77 (9), 65 (4)

IR-SPEKTRUM (CHCl_3): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100 - 2800, 3005, 2830, 1755, 1685, 1580, 1500, 1455 - 1430, 1385, 1345, 1250, 1200, 1150, 1020, 920, 840, 730, 660

5.8. DARSTELLUNG VON 59 UND 60 DURCH FRIEDEL-CRAFTS-REAKTION
MIT UNGESÄTTIGTEN DICARBONSÄUREN

exo-5-Phenyl-bicyclo[2.2.1.]heptan-cis-endo-2,3-dicarbonsäure

(59) (Methode G)

In 50 g trocknes Benzol werden bei Raumtemperatur 8 g (60 mmol) wasserfreies Aluminiumtrichlorid und 5.46 g (30 mmol) Bicyclo-[2.2.1.]hept-5-en-cis-endo-2,3-dicarbonsäure eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird zuerst 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf ein Gemisch von 50 ml konz. Salzsäure und 100 g Eiswasser gegossen und 30 min gerührt. Danach wird das Benzol mit Wasserdampf abdestilliert, wobei das Rohprodukt von 59 in der salzsauren Lösung ausfällt. Das Pulver wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus 40proz. Essigsäure umkristallisiert.

AUSBEUTE: 90 % d.Th.

weiße Kristalle, Fp.: 166 °C

$C_{15}H_{16}O_4$ (260.3) Ber. C 69.21 H 6.20
 Gef. C 69.50 H 6.15

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 86

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 260 (0.5), 242 (10), 214 (91), 170 (9), 169 (32), 155 (8), 154 (9), 142 (100), 129 (19), 128 (19), 115 (23), 104 (86), 91 (32), 77 (19), 66 (36), m^+ 189.2, 133.5, 94.2, 58.3

IR-SPEKTRUM (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3600 - 2200, 1765, 1690, 1590, 1480, 1400, 1325, 1290, 1225, 1060, 1015, 900, 840, 730, 690

exo-5-Phenyl-bicyclo[2.2.1.]heptan-*cis-exo*-2,3-dicarbonsäure

(60)

Darstellung analog **59** (Methode G) mit Bicyclo[2.2.1.]hept-5-en-*cis-exo*-2,3-dicarbonsäure.

AUSBEUTE: 90 % d.Th.

weiße Kristalle (H_2O), Fp.: 171 °C

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (260.3) Ber. C 69.21 H 6.20

Gef. C 69.49 H 6.23

^1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 86

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 260 (0.05), 242 (50), 214 (14), 170 (10), 169 (8), 155 (6), 154 (6), 143 (18), 142 (23), 129 (10), 128 (10), 115 (12), 104 (100), 91 (27), 79 (18), 78 (16), 77 (14), 66 (49), m^+ 189.2, 133.5, 94.2, 58.3

IR-SPEKTRUM (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3600 - 2200, 1770, 1690, 1590, 1480, 1440, 1410, 1330, 1255, 1220, 1070, 1010, 920, 770, 750, 710, 690

5.9. DARSTELLUNG DER ANHYDRIDE 62 und 63

exo-5-Phenyl-bicyclo[2.2.1.]heptan-~~is~~-endo-2,3-dicarbonsäure-anhydrid (62)

Methode H: 5.2 g (20 mmol) **59** werden mit 30 ml Acetanhydrid 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert.

AUSBEUTE: 85 % d.Th.

Methode I: 5.2 g (20 mmol) **59** werden am Kugelrohr bei 0.05 Torr trocken destilliert. Zwischen 150 - 170 °C geht ein farbloses Öl über, welches beim Abkühlen kristallisiert.

AUSBEUTE: quantitativ

weiße Kristalle, Fp. 110 °C

$C_{15}H_{14}O_3$ (242.3)

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 86

^{13}C -NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 82

MASSEN-SPEKTRUM: m/e (rel.Int./%) = M^+ 242 (14), 214 (95), 170 (12), 169 (34), 155 (11), 154 (11), 142 (78), 129 (20), 128 (18), 115 (19), 104 (100), 91 (32), 77 (20), 66 (42), m^+ 189.2, 133.5, 94.2, 58.3

IR-SPEKTRUM ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100 - 2800, 1850, 1770, 1590, 1480 - 1440, 1280, 1195, 1065, 940, 895, 690, 655

exo-5-Phenyl-bicyclo[2.2.1.]heptan-*cis-exo*-2,3-dicarbonsäure-
anhydrid (63)

Darstellung analog **62** (Methode I) aus **60**.

AUSBEUTE: quantitativ

weiße Kristalle, Fp.: 102 °C

C₁₅H₁₄O₃ (242.3)

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 86

¹³C-NMR-SPEKTRUM: siehe theor. Teil, Seite 82

MASSEN-SPEKTRUM: *m/e* (rel.Int.%) = M⁺ 242 (40), 214 (16),
 170 (10), 169 (18), 155 (15), 154 (14), 143 (17), 142 (18),
 129 (13), 128 (12), 115 (13), 104 (100), 91 (28), 79 (19), 77
 (13), 66 (30), m* 189.2, 133.5, 94.2, 58.3

IR-SPEKTRUM (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3600 - 3200, 3080 - 2800, 2950,
 2870, 1850, 1770, 1590, 1480, 1440, 1290, 1260, 1220, 1210,
 1190, 1070, 950, 930, 920, 900, 885, 840, 795, 780, 750, 720,
 690, 675

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. A.CARLSSON, Pharmacol.Rev. **11**, 490 - 93 (1959)
2. M.G.JAOBY, Amer.J.Psychiat. **116**, 555 - 56 (1959)
3. T.N.CHASE, Neurology **20**, 36 - 40 (1970)
4. T.N.CHASE, J.A.SCHNUR, J.A.BRODY und E.K.GORDON,
Arch.Neurol. **25**, 9 - 13 (1971)
5. N.-E.ANDEN, A.CARLSSON, A.DAHLSTRÖM, K.FUXE, N.-Å.HILLARP
und K.LARSSON, Life Sci. **1964**, 523 - 30
6. H.EHRINGER und O.HORNYKIEWICZ, Klin.Wschr. **38**, 120 - 23
(1960)
7. W.BIRKMAYER und E.NEUMAYER, Z.Neurol. **202**, 257 - 80 (1972)
8. N.-E.ANDEN, J.Pharm.Pharmacol. **24**, 905 - 6 (1972)
9. H.P.G.SCHNEIDER und S.M.McCANN, Endocrinol.
85, 121 - 32 (1969)
10. T.HÖKFELT, A.LJUNGDAHL, K.FUXE und O.JAHANSSON,
Science **184**, 177 - 79 (1974)
11. L.I.GOLDBERG, Pharmacol.Rev. Vol. **24** (1), 1 - 29
12. L.I.GOLDBERG, Dopamine: The Different Catecholamin in
R.SCHRÖDER, Dopamin, F.K.Schaltauer Verlag, Stuttgart -
New York 1975
13. G.N.WOODRUFF, Comp.gen.Pharm. **2**, 439 - 55 (1971)
14. T.L.SOURKES, Rev.Can.Biol. **31**, 153 - 68 (1972)
15. a) J.D.CONNOR, The Nigro-Neostriatal Pathway: The Effects
Produced by Iontophoretic Dopamin, 193 - 206
b) O.HORNIKIEWICZ, Dopamin and Extrapyramidal Motor-
function and Dysfunction.

In Research Publications Association for Research in
Nervous and Mental Disease Vol. 50 Neurotransmitters,
J.IRWIN und M.D.KOPIN (Ed.) The Williams and Wilkins
Company 1972

16. Adv.Neurol. **3**, (1973) Raven Press, New York
17. Adv.Neurol. **9**, (1974) Raven Press, New York
18. A.M.ERNST, Psychopharmacol. **7**, 391 - 99 (1965)
19. N.-E.ANDEN, A.RUBENSON, K.FUXE und T.HÖKFELT,
J.Pharm.Pharmacol. **19**, 627 - 29 (1967)
20. R.F.RECKER, D.J.C.ENGEL und G.G.NYS, J.Pharm.
Pharmacol **24**, 589 - 91 (1972)
21. F.M.PINDER, D.A.BUXTON und G.N.WOODRUFF, J.Pharm.
Pharmacol **24**, 903 - 4 (1972)
22. J.G.CANNON, J.F.HENSIK und A.M.BURKMAN,
J.Pharm.Sci. **52**, 1112 - 13 (1963)
23. M.V.KOCH, J.G.CANNON und A.M.BURKMAN, J.Med.Chem.
11, 977 - 81 (1968)
- 24 J.G.CANNON, R.V.SMITH, A.MODIRI, S.P.ROOD, R.J.BORGMAN,
M.A.ALEEM und J.P.LONG, J.Med.Chem. **15**, 273 - 76 (1972)
25. J.G.CANNON, J.C.KIM, M.A.ALEEN und J.P.LONG
J.Med.Chem. **15**, 348 - 50 (1972)
26. A.M.BURKMAN, Neuropharmacology **12**, 83 - 5 (1973)
27. G.N.WOODRUFF, A.O.ELKHAWAD, A.R.CROSSMAN und R.J.WALKER,
J.Pharm.Pharmacol. **26**, 740 - 41 (1974)
28. R.MILLER, A.HORN und L.IVERSEN, Nature **250**, 238 - 41 (1974)
29. B.COSTALL, R.J.NAYLOR und R.M.PINDER, J.Pharm.
Pharmacol. **26**, 753 - 67 (1974)
30. W.H.OLDENDORF, Drug Penetration of Blood-Brain-Barrier,
ZIMMERMANN und R.GEORGE (Ed.) Raven Press, New York 1974
31. L.I.GOLDBERG, P.F.SONNEVILLE und J.L.McNAY, J.Pharmacol.
Exp.Ther. **163**, 188 (1968)
32. R.J.BORGMAN, J.J.McPHILLIPS, R.E.STRITZEL und I.J.GOODMAN,
J.Med.Chem. **16**, 630 - 33 (1973)

33. R.J.BALDESSARINI, K.G.WALTON und R.J.BORGMAN,
Neuropharmacology **14** (10), 725 - 31 (1975)
34. S.PREPAS, M.K.MENON und W.G.CLARK, J.Pharm.
Pharmacol. **25**, 659 - 60 (1973)
35. Japan 7.416.873 vom 25. April 1974
36. US-Pat. 2.956.058 vom 11. Oktober 1960
37. Privatmitteilung K.REHSE und D.FREDRICH
38. D.FREDRICH, Dissertation FU Berlin Fachbereich Pharmazie
1976
39. D.CRAIG, J.Am.Chem.Soc. **73**, 4889 (1951)
40. M.SPILLMANN und K.Hoffmann, Helv.Chim.Acta **197**, 1704 (1954)
41. C.CASAGRANDE, A.GALLI, R.RERRINI und G.MIRAGOLI,
Il Farmaco Ed.Sc. **27**, 446 - 470
42. Organic Reaktion **4**, 9, John Wiley & Sons Inc. New York 1949
43. W.HOUIHAN, R.MANNING, Sondozer Wander Inc.
US-Pat. 3.498.988 vom 3. März 1970
ber.: CA **72**, 121384y
44. L.J.BELLAMY, Ultrarot-Spektroskopie und chemische Kon-
stitution, 2. Auflage 1966, Steinkopff-Darmstadt S. 56
45. RANDALL, FOWLER, FUSON und DAUGL, Infrared Determination
of Organic Structures, van Nostrand, New York 1949
46. siehe 44. Seite 31
47. HENBEST, MEAKINS, NICHOLLA und WILSON, J.Am.Chem.Soc.
72, 86 (1950)
48. L.M.JACKMAN und S.STERNHELL, Applications of Nuclear
Magnetic Resonance in Organic Chemistry, 2. Auflage 1969,
Pergamon Press S. 136
49. N.KEMEZAWA, K.SAKASHITA und K.HAYAMIZU, Org.Mag.Reson.
1969, 405 - 414

50. G.SARKIS, Bull.Col.Sci. **10**, 103 - 112 (1967)
51. H.SUHR, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, S. 56, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965
52. E.J.SNYDER und B.FRANZUS, J.Am.Chem.Soc. **86**, 1166 (1964)
53. R.R.FRASER, Can.J.Chem. **40**, 78 (1962)
54. T.J.FLAUTT und W.F.ERDMAN, J.Am.Chem.Soc. **85**, 3212 (1963)
55. S.SCHÖNEWEIS, Chem.Institut TU Berlin, Privatmitteilung
56. E.D.MITCHELL und G.R.WALLER, Org.Mass Spectr. **3**, 519 - 531 (1970)
57. F.BOHLMANN, D.SCHUMANN und H.SCHULZ, Tetrahedron Letters **1965**, 173 - 77
58. F.BOHLMANN, D.SCHUMANN und C.ARNDT, Tetrahedron Letters **1965**, 2705
59. J.B.LAMBERT und R.G.KESKE, J.Am.Chem.Soc. **88**, 620 - 22 (1966)
60. L.F.JOHNSON und W.C.KANKOWSKI, Spektrum 392 und 339 aus: Carbon-13 NMR Spectra, John Wiley & Sons 1973
61. K.PELZ, M.RAJSNER, J.O.JILEK und M.PROTIVA, Coll.Czechoslov.Chem.Comm. **33**, 2118 (1968)
62. M.F.GRUNDON, J.Chem.Soc. **1959**, 3010 - 14
63. H.BUDZIKIEWICZ, C.DJERASSI und D.WILLIAMS, Mass Spectrometrie of organic Compounds, Holden-Day 1967, S. 364
64. F.CHIMENTI und S.VOMERO, Il Farmaco Ed.Sc. **30**, 888
65. A.GRAY und D. HEITMEIER, J.Org.Chem. **30**, 1226 - 8 (1965)
66. E.SCHEFCZIK, Chem.Ber. **98**, 1270 - 81 (1965)
67. W.D.EMMONS und A.PAGANO, J.Am.Chem.Soc. **77**, 89 (1955)
68. A.GRAY und D.HEITMEIER, J.Org.Chem. **34**, 3253 - 58 (1969)
69. K.SUGITA und S.TAMURA, Bull.Chem.Soc.of Jap. **44**, 3383 - 87 (1971)

70. RANDALL, FOWLER, FUSON und DAUGL, Infrared-Determination of Organic Structures (Von Nostrand, New York 1949)
71. wie 60. Spektrum 339 und 352
72. F.ANET, Can.J.Chem. **39**, 789 - 94 (1961)
73. wie 54.
74. F.CAREY und H.TREMPER, J.Org.Chem. **34**, 4 - 6 (1969)
75. F.W.McLAFFERTY und R.S.GOHLKE, Justus Liebigs Ann.Chem. **31**, 2076 (1959)
76. S.J.WEININGER, V.T.MAI und E.R.THORNTON, J.Am.Chem.Soc. **86**, 3732 (1964)
77. S.IRWIN, Psychopharmacologica (Berl.) **13**, 222 - 57 (1968)
78. D.E.S.CAMPELL und W.RICHTER, Acta Pharmacol.et Toxicol. **25**, 345 - 63 (1967)
79. V.G.VERNIER, H.M.HANSON und C.A.STONE, In "Psychosomatic Medicine", S. 683 - 90, Hg.: H.H.NODINE und J.H.MOYER, Lea und Febiger, Philadelphia 1962
80. B.RUBIN, M.H.MALONE, M.H.WAUGH und J.C.BURKE, J.Pharmacol.exp.Ther. **120**, 125 - 136 (1957)
81. E.SIEGMUND, R.CADMUS und GO LU, Proc.Soc.Exper.Biol. **95**, 729 - 31 (1957)
82. E.A.SWINYAR, W.C.BROWN und L.S.GOODMAN, J.Pharmacol.Exp.Ther. **106**, 319 - 30 (1952)
83. G.M.EVERETT, L.E.BLOCKUS und J.M.SHEPPERD, Science **124**, 79 (1956)
84. H.SCHULTE-SIENBECK, Dissertation FU Berlin Fachbereich Pharmazie 1975

LEBENS LAUF

3. Juli 1946	in Berlin geboren
Eltern	Friedrich und Katharina Mattern geb. Bayer
1953 - 1959	Steuben-Schule in Berlin-Charlottenburg
1959 - 1966	Waldoberschule in Berlin-Charlottenburg
2. März 1966	Reifeprüfung
1966 - 1968	Pharmazeutisches Praktikum in der Siemensstadt-Apotheke in Berlin
29. März 1968	Pharmazeutische Vorprüfung in Berlin
SS 1968 - WS 1970/71	Pharmaziestudium an der Freien Universität Berlin
21. April 1971	Pharmazeutisches Staatsexamen in Berlin
2. Juli 1971	Verheiratung mit Pirjo Mutikainen
1. Oktober 1971	Approbation als Apotheker
1. Januar 1972	Beginn der vorliegenden Dissertation
seit 1. Januar 1972	Wissenschaftlicher Assistent am Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin

difo-druck · 8600 bamberg
untere königstraße 30